

**Применение циклических биоизостеров производных пуриновой системы для
лечения расстройств, вызванных нарушениями нитрергической и
дофаминергической систем**

Область техники

Изобретение относится к медицине, в частности, к лекарственным средствам, обладающим направленным действием на важнейшие медиаторные системы организма, в частности, для лечения различных заболеваний, связанных с нарушениями нитрергической и дофаминергической систем организма. К таким расстройствам относятся неврологические, нервно-психические и сердечно-сосудистые заболевания и расстройства, вызванные злоупотреблением веществами, в частности, наркотиками, нарушения когнитивной функции и психофизиологического состояния.

Предшествующий уровень техники

Известно, что целый ряд заболеваний нервной системы и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, злоупотребление веществами - наркотиками, алкоголем, никотином и другими веществами, а также различные психические расстройства связаны с нарушением функционирования нейромедиаторных систем. Состояние этих важных систем в существенной степени обуславливает психофизиологическое состояние человека и практически все функции центральной и периферической нервной системы в норме и при патологии. К этим системам, в частности, относятся нитрергическая и дофаминергическая системы.

Оксид азота NO - низкомолекулярный газ свободнорадикальной природы - легко проникает через клеточные мембраны и компоненты межклеточного вещества, выполняя при этом важную роль в самых различных физиологических процессах. Влияние NO на состояние клетки в значительной степени зависит от количества газа. В небольших количествах, продуцируемых, в основном, нейрональной и эндотелиальной изоформами NO-синтазы, действие NO в основном связано с влиянием на гемовую группу растворимой формы фермента гуанилатциклазы. Активированный фермент синтезирует циклический гуанозин монофосфат (далее цГМФ), который регулирует работу мембранных ионных каналов, процессы фосфорилирования белков, активность фосфодиэстеразы и другие реакции. В больших концентрациях, продуцируемых макрофагальной изоформой NO-синтазы, NO может оказывать на клетки токсический эффект, связанный как с прямым действием на Fe-

содержащие ферменты, так и с образованием сильного окислителя - свободнорадикального соединения пероксинитрита (ONOO^-), который образуется при взаимодействии NO с супероксид-радикалом (O_2^-). Токсический эффект оксида азота проявляется прежде всего в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата (далее АТФ), а также ферментов, участвующих в репликации ДНК. Способность пероксинитрита и непосредственно NO повреждать ДНК приводит к активации защитных механизмов, в частности, активации фермента поли(АДФ-рибоза) синтетазы, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня АТФ и может приводить к гибели клетки.

NO синтезируется в клетке из L-аргинина ферментом NO-синтазой (далее NOS), превращающим L-аргинин в NO и цитруллин. Этот синтетический путь реализуется, в частности, в сердечно-сосудистой и центральной нервной системе (далее ЦНС), где NO выполняет функцию сигнальной молекулы, включая нейромедиаторную функцию. Нейромедиаторная функция NO заключается в том, что он синтезируется при возбуждении нейрона и, диффундируя в соседние клетки, активизирует в них образование цГМФ, способного влиять на проводимость ионных каналов, и таким образом, изменять электрогенез нейронов. Наряду с этим NO в центральной нервной системе осуществляет новый, не синаптический и не опосредованный рецепторами, путь межнейронных коммуникаций (Kiss J.P., Vizi E.S.. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. Trends Neurosci., 2001, Apr., 24 (4):211-5).

Влияние нитергической системы на функции центральной нервной системы осуществляется как непосредственно, так и опосредованно через другие нейромедиаторные системы. Например, глутамат и его рецепторы опосредуют важнейшие функции центральной нервной системы, включая память, а также влияют на развитие депрессии и антидепрессантную активность. NO и синтаза оксида азота являются важными компонентами системы передачи сигнала в глутаматергическом синапсе (Paul I.A., Skolnick P. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. Ann. N Y Acad. Sci., 2003, Nov; 1003:250-72). Показано, что активность моноаминоксидазы - ключевого фермента метаболизма моноаминов в мозге, связана с количеством NO в клетке (Girgin Sagin F., Sozmen E.Y., Ersoz B., Menten G. Link between monoamine oxidase and nitric oxide. Neurotoxicology, 2004, Jan., 25 (1-2) : 91-9).

NO влияет на функцию моноаминергических транспортеров (Vizi E.S. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in nonsynaptic communication and drug

action in the central nervous system. Pharmacol. Rev. , 2000, Mar., 52 (1) : 63-89). NO облегчает высвобождение многих моноаминов, особенно дофамина, а также, в случае необходимости, блокирует пресинаптический обратный захват дофамина. Таким образом, NO увеличивает продолжительность жизни дофамина в синапсе. В связи с участием дофамина в двигательных и психологических процессах, нитроергические влияния на эти процессы привлекают все большее внимание (Liu Y. Nitric oxide influences dopaminergic processes. Adv. Neuroimmunol., 1996, 6 (3): 259-64).

NO опосредует многие поведенческие и нейроэндокринные реакции организма, в частности, агрессивное и импульсивное поведение. NO играет важную роль в функционировании серотониновых рецепторов мозга (Chiavegatto S., Nelson R.J. Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. Horm. Behav., 2003, Sep., 44 (3) : 233-41). Моноаминергические системы и система NO гипоталамуса, лимбических и стволовых структур принимают участие в регуляции полового поведения, контролируют предпочтение партнера, сексуальное желание, эрекцию, копуляцию, эякуляцию, оргазм и сексуальное удовлетворение) (Pfaus J.G. Neurobiology of sexual behavior. Curr. Opin. Neurobiol., 1999, Dec., 9 (6) : 751-8).

Известно, что NO выполняет важную роль в формировании зависимости от различных препаратов, включая опиоиды, этанол, психостимуляторы и никотин. В частности, NO принимает участие в проявлении и развитии симптомов отмены наркотического вещества. Например, активизация опиатного рецептора $\mu 3$ сопровождается высвобождением NO в клетках эндотелия, гранулоцитах, моноцитах и микроглии (Stefano G.B. Autoimmunovascular regulation: morphine and anandamide and anandamide stimulated nitric oxide release. J. Neuroimmunol., 1998, Mar., 15, 83 (1-2) : 70-6), NO играет важную роль в развитии зависимости от соединений различных классов, вызывающих зависимость. Таким образом, модуляция системы NO может быть потенциальной терапевтической мишенью для лечения зависимостей разного рода (Tayfun Uzbay I., Oglesby M.W. Nitric oxide and substance dependence. Neurosci. Biobehav. Rev., 2001, Jan., 25 (1) : 43-52).

NO участвует в регуляции нейротрансмиссии в центральной нервной системе, в частности, опосредуя несинаптические взаимодействия, регулируя моноаминергические системы - дофаминергическую, норадренергическую. Таким образом, дисфункция системы NO непосредственно связана с основными нейropsychиатрическими заболеваниями, например, депрессией, болезнью Паркинсона

и другими (Kiss J.P. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission. *Brain Res. Bull.*, 2000, Aug., 52 (6) : 459-66).

Повышенный уровень моноаминоксидазы, окислительный стресс, эксайтотоксичность и избыточный синтез NO характерны для нейродегенеративных заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, инсульт и другие (Mandel S., Grunblatt E., Riederer P., Gerlach M., Levites Y., Youdim M.B. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: an update on progress. *CNS Drugs*, 2003, 17 (10) : 729-62).

В основе развития зависимостей и психозов лежит поведенческая сенситизация, опосредованная активацией дофаминовых рецепторов D1, а также NMDA-рецепторов с последующим повышением активности NOC (Ujike H. Advanced findings on the molecular mechanisms for behavioral sensitization to psychostimulants. *Nippon Yakurigaku Zasshi.*, 2001, Jan., 117 (1) : 5-12).

Избыточное высвобождение NO из кровеносных сосудов, периваскулярных нервных окончаний или мозга считают молекулярным механизмом, запускающим спонтанные боли при мигрени (Olesen J., Jansen-Olesen I. Nitric oxide mechanisms in migraine. *Pathol. Biol.*, Paris, 2000, Sep., 48 (7): 648-57).

Дофамин (далее DA) – важнейший нейромедиатор и нейромодулятор, который играет важную роль в организме. В центральной нервной системе DA участвует в контроле движения, когнитивных функций, эмоциональности, нейроэндокринной секреции и функции клеток сетчатки. На периферии DA участвует в регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса, и секреции гормонов. В центральной нервной системе дофаминовые рецепторы широко представлены в различных областях мозга (Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, 1998, Jan., 78 (1): 189-225). Различные физиологические функции DA опосредованы, по крайней мере, пятью семействами рецепторов DA: D1 - D5. Дисфункция этих рецепторов наблюдается при различных расстройствах и заболеваниях центральной нервной системы, в частности, болезни Паркинсона (Zawilska J.B. Dopamine receptors-structure, characterization and function. *Postepy, Hig. Med. Dosw.*, 2003, 57 (3) : 293-322).

Дофаминовый сигналинг в определенных отделах мозга является ключевым элементом развития наркотической зависимости (Fagen Z.M., Mansvelder H.D., Keath J.R., McGehee D.S. Short- and long-term modulation of synaptic inputs to brain reward areas by nicotine. *Ann., NY Acad. Sci.*, 2003, Nov., 1003: 185-95). Взаимодействие с рецепторами DA лежит в основе острых эффектов амфетамина и кокаина (Ujike H.

Molecular biology of drug dependence and behavioral sensitization. Seishin Shinkeigaku Zasshi., 2002, 104 (11): 1055-68 ; Wolf M.E., Mangiavacchi S., Sun X. Mechanisms by which dopamine receptors may influence synaptic plasticity. Ann. NY Acad. Sci., 2003, Nov., 1003: 241-9). Дофаминовые агонисты опосредуют зависимость от алкоголя, никотина и стимуляторов (Kosten T.R., George T.P., Kosten T.A. The potential of dopamine agonists in drug addiction. Expert Opin. Investig. Drugs, 2002, Apr., 11 (4): 491-9).

Существует гипотеза, что нарушения дофаминергической системы лежат в основе психозов (Pearlson G.D..Neurobiology of schizophrenia. Ann. Neurol., 2000, Oct., 48 (4) :556-66). Дофаминовая гипотеза психозов постулирует дисбаланс корковой/подкорковой дофаминовой системы и нарушения функционирования дофаминовых рецепторов D1 (Abi-Dargham A., Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. Neuroscientist, 2003, Oct., 9 (5): 404-16). Наряду с психозом, этиология и других психических заболеваний связана с нарушением регуляции дофаминовой системы мозга (Conley R.R., Kelly D.L. Current status of antipsychotic treatment. Curr. Drug Target CNS. Neurol. Disord., 2002, Apr., 1 (2) : 123-8.).

Дофаминовые механизмы опосредуют этиологию и проявления тревожности (Taylor D.P., Riblet L.A., Stanton H.C., Eison A.S., Eison M.S., Temple DL Jr.. Dopamine and anxiety activity. Pharmacol. Biochem. Behav., 1982, 17, Suppl. 1: 25-35), и многие препараты с антипсихотическим действием модулируют активность дофаминовых рецепторов D2 (Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2003, Oct., 27 (7) : 1081-90).

Таким образом, в развитии многих патологий нарушения дофаминергической системы непосредственно связаны с нарушениями дофаминергической системы. Эти патологии включают химические зависимости - расстройства, вызванные злоупотреблением веществами, такие, как зависимости от наркотиков, алкоголя и никотина, нарушения сна, сексуальные расстройства, включая сексуальные дисфункции, гастроинтестинальные нарушения, психозы, аффективные расстройства, неорганические психозы, расстройства личности, психиатрические расстройства настроения, психозы и психотические расстройства, полидипсию, биполярные расстройства, маниакальную фазу, тревожность и связанные с ней заболевания, ожирение, бактериальные инфекции центральной нервной системы, такие, как

менингит, нарушения обучения, нарушения памяти, болезнь Паркинсона, депрессию, экстрапирамидальные побочные эффекты нейролептиков, гипоталамо-гипофизарные расстройства, сосудистые и сердечно-сосудистые заболевания, дистонию, дискинезии, гиперкинезии, деменцию, ишемию, двигательные нарушения, гипертензию и заболевания, вызванные гиперактивной иммунной системой, такие, как аллергии и воспаления, у млекопитающих, включая человека.

Разработка лекарственных препаратов для лечения расстройств, вызванных нарушениями функции нитрергической и дофаминергической систем, путем нормализации этих систем является весьма актуальной задачей.

Известны трициклические амины с центральной дофаминергической активностью (US, 4612316, A), а также дигидропиридин карбоксамиды, дигидрохинолин и изохинолин карбоксамиды (US, 4727079, A), новые производные аминотриазолов и аминооксазолов (US, 4904676, A), обладающие мозг-специфичной дофаминергической активностью.

Известно применение бензотиопиранопиридинов для индукции антипсихотической, антидепрессантной и антидофаминергической активности у теплокровных животных (US, 4547507, A).

Известно применение фенолдопам 4',8-бис-гидросульфата и его солей в качестве препаратов с про-дофаминергической активностью (US, 4600714, A).

Предложено применение (1,2,5,6-тетрагидро-1-алкил-3-пиридинил)-2-тиазоламинов и 4-(гексагидро-1-алкил-3-пиридинил)-2-тиазоламинов с предполагаемой антипсихотической активностью для лечения психозов, повышенного кровяного давления, болезни Паркинсона, гиперпролактинемии, сексуальных расстройств и акромегалии (US, 46508054, A).

Известны замещенные 1-(алкоксифенил)пиперазины — частичные агонисты дофамина, которые предложено использовать для лечения нарушений регуляции дофамина и лечения болезни Паркинсона, шизофрении и наркомании (US, 5281594, A).

Предложены производные бензимидазолна с центральной дофаминергической активностью (US 5889010, A; US, 5883094, A), а также N,N'-двухзамещенные производные бензимидазолна (US, 6521623, A), которые, возможно, могут быть применены для лечения широкого спектра заболеваний нервной системы.

В упомянутых аналогах представлены только данные связывания соответствующих соединений с рецепторами дофамина, но ни в одном случае не

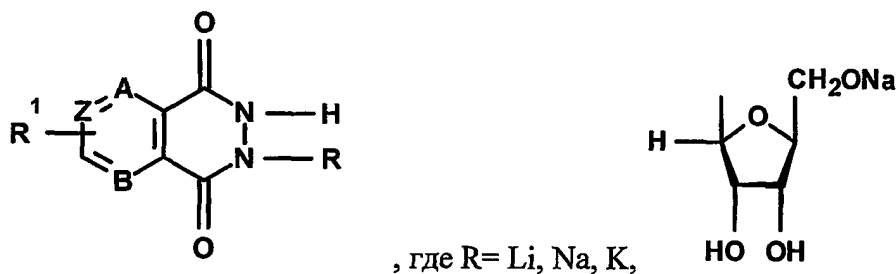
доказано наличие специфической терапевтической активности в моделях на животных или в клинических испытаниях.

Раскрытие изобретения

Целью настоящего изобретения является создание лекарственного средства для коррекции нарушений нитрергической и дофаминергической систем и расстройств, вызванных нарушениями этих систем, в частности, заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем, включая расстройства, вызванные злоупотреблением веществами, нарушения когнитивной функции и психофизиологического состояния.

При создании настоящего изобретения была поставлена задача выявления биологически активных соединений, обладающих способностью нормализовать работу как нитрергической, так и дофаминергической систем, путем регулирования уровня NO в клетке за счет коррекции активности различных изоформ NO-синтазы, а также путем связывания избыточно образующихся активных форм азота, в частности, пероксинитрита или NO-радикала.

В качестве биологически активных соединений, обладающих необходимыми для решения указанной задачи свойствами, были рассмотрены циклические биоизостеры производных пуриновой системы, имеющие общую структурную формулу



$R^1 = -H, -NH_2, -Br, -Cl, -OH, -COOH,$

$B = -N=, -CH=, Z = -CH=, -N=,$

$A = -N=$ при $B = -N=, Z = -CH=,$

$A = -CH=$ при $B = -N=, Z = -CH=,$

$A = -CH=$ при $B = -N=, Z = -N=,$

$A = -CH=$ при $B = -CH=, Z = -CH=,$

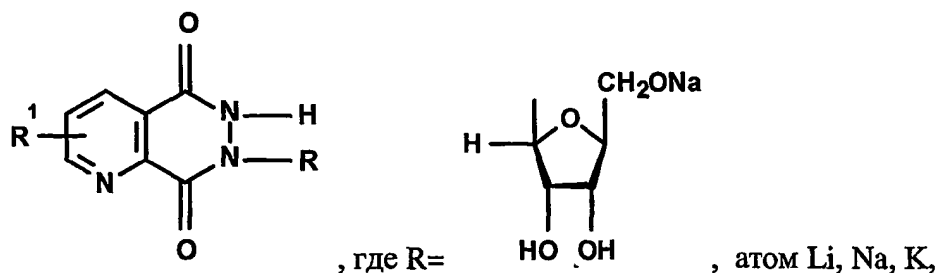
$A = -CH=$ при $B = -CH=, Z = -N=,$

и их фармакологически приемлемые соли, обладающие нормализующим действием на внутриклеточные процессы, в частности, на нитрергические механизмы клеток (РСТ/ RU03/00346). Авторы предположили, что конденсированные пиридазиндионовые системы обладают специфической нейротропной активностью, при этом

положительный эффект связан с нормализацией указанными соединениями нарушенных функций нитрергической и дофаминергической систем.

Механизмы влияния циклических биоизостеров производных пуриновой системы на нитрергическую систему могут включать изменения pH в клетке, влияющее на активность синтазы оксида азота, непосредственное взаимодействие этих соединений с оксидом азота и пероксинитритом в клетке и вне клетки, что оказывает влияние как на нитрергическую систему в целом, так и на свободнорадикальный гомеостаз биологического объекта. Указанные соединения могут также дифференцированно модулировать активность различных изоформ синтазы оксида азота, что в значительной степени обеспечивает изменение функционального состояния клеток, органов, тканей, и, в конечном итоге, целого организма. Влияние соединений согласно изобретению на дофаминовую систему может быть оказано за счет изменения распределения электронной плотности в белковых молекулах дофаминовых рецепторов или за счет изменения свойств окружающих рецепторы мембран. Дополнительное влияние этих соединений на другие типы рецепторов, например, аденозиновые, может опосредованно модулировать активность дофаминовых рецепторов.

Были исследованы производные пиридо[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона, циклического биоизостера производных пуриновой системы, в которых пиридиновое кольцо сконденсировано с пиридазиндионовым кольцом, имеющие общую формулу



$R^1 = -H, -NH_2, -Br, -OH, -COOH,$

в частности:

7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (1),

4-амино-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (2),

3-бром-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (3),

4-гидрокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (4),

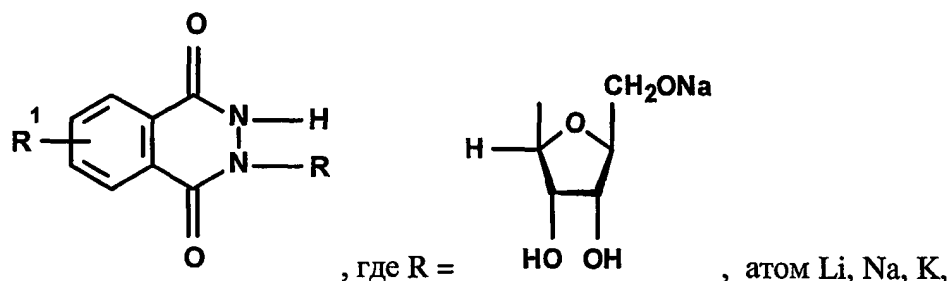
3-карбокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (5),

пиридо [2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона литиевая соль (6),

пиридо [2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (7),

пиридо [2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона калиевая соль (8).

А также были исследованы производные бензо[d]-3Н- пиридазин-1,4-диона, циклического биоизостера производных пуриновой системы, в которых бензольное кольцо сконденсировано с пиридазиндионовым кольцом, имеющие общую формулу:



$R^1 = -H, -NH_2, -Cl, -OH, -COOH,$

в частности:

2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (9),

5-амино-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (10),

6-амино-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (11),

5-хлор-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (12),

5-гидроксид-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона динатриевая соль (13),

5-амино-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона литиевая соль (14),

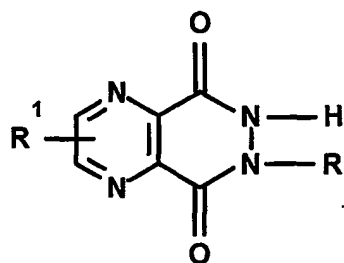
5-амино-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (15),

6-амино-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона калиевая соль (16),

5-гидроксид-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона динатриевая соль (17),

6-карбокси-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона динатриевая соль (18).

Были также исследованы производные пиразино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона, циклического биоизостера производных пуриновой системы, в которых пиразиновое кольцо сконденсировано с пиридазиндионовым, имеющие общую формулу:



, где R = , атом Li, Na, K,

$R^1 = -H, -NH_2, -Br, -OH, -COOH$,

в частности :

7-(β -D-рибофуранозил)пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (19),

2-амино-7-(β -D-рибофуранозил)пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (20),

3-амино-7-(β -D-рибофуранозил)пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (21),

3-бром-7-(β -D-рибофуранозил)пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (22),

2-гидрокси-7-(β -D-рибофуранозил)пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (23),

2-карбокси-7-(β -D-рибофуранозил)пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (24),

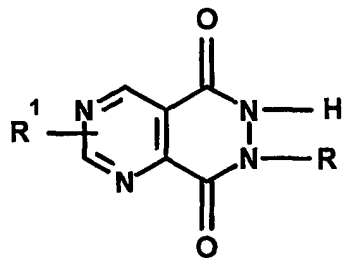
пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона литиевая соль (25),

пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (26),

3-бром-пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона калиевая соль (27),

2-амино-пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (28).

Также были исследованы производные пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона, циклического биоизостера производных пуриновой системы, в которой пиримидиновое кольцо сконденсировано с пиридазиндионовым кольцом, имеющие общую формулу:



, где R = , атом Li, Na, K,

$R^1 = -H, -NH_2, -Br, -OH, -COOH$,

в частности:

7-(β-D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (29),
2-амино-7-(β-D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (30),
4-амино-7-(β-D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (31),
2-бром-7-(β-D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (32),
4-гидрокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (33),
4-карбокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (34),
пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона литиевая соль (35),
2-амино-пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (36),
4-бром-пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона калиевая соль (37).

Соединения 1-8, являющиеся производными пиридо[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона, получали конденсацией орто-дикарбоксизамещенных пиридинов с гидразин гидратом в среде уксусной кислоты (Taguchi Hiroshi. A new fluorometric assay method for guinolinic acid. *Analitic Biochemistry*, 1983, 131(1), p. 194-197).

Соединения 9-18, являющиеся производными бензо [d]-3H-пиридазин-1,4-диона (фталазиндиона), получали конденсацией орто-фталевой кислоты с гидразингидратом в среде уксусной кислоты (Huntress E.H., Stanley L.N., Parker A.S. The preparation of 3-Aminophthalhydrazide for use in the Demonstration of Chemiluminescence, *J,Am.Chem. Soc.*, 1994, v.56, p. 241-242).

Соединения 19-28, являющиеся производными пиразино[2,3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона, получали конденсацией орто-дикарбоксизамещенных пиразинов гидразингидратом в среде уксусной кислоты (Zyczynska - Baloniak I., Czajka R., Zinkowska E., Synthesis of Derivatives of 4-Hydroxypyrazine-[2,3-d]pyridazine-1-one. *Polish Journal of Chemistry*. 1978, v.52, p. 2461-2465; Kormendy K., Ruff F. Pyridazines condensed with a Heteroring. III., *Acta Chimika Hungarika*. 1990, 127(2), p. 253-262).

Соединения 29-37, являющиеся производными пиримидо[4,5-d]-6H- пиридазин-5,8-диона, получали конденсацией орто-дикарбоксизамещенных пиримидинов с гидразингидратом с среде уксусной кислоты (Yurugi S., Hieda M. Studies on the synthesis of N- Heterocyclic Compounds. *Chemistry, Pharmaceutic Bull.*, 1972, v.20(7), p. 1522-1527, *ibid.*, p.1513-1521).

Поставленная задача была решена выявлением биологической активности указанных выше циклических биоизостеров пуриновой системы и их фармакологически приемлемых солей на нитрергические и дофаминергические механизмы клеток организма, имеющих нарушения таких систем.

В дальнейшем изобретение поясняется следующими примерами, не ограничивающими предмет изобретения, иллюстрирующими в экспериментах *in vivo* на моделях различных патологий эффект применения указанных соединений при расстройствах, вызванных нарушением нитрергической и дофаминергической систем организма животных.

1. Влияние соединений согласно изобретению на расстройства, вызванные морфиновой абстиненцией.

Были исследованы эффекты воздействия соединений № 1, 4, 6, 10, 11, 18, 21, 24, 26, 32, 35, 37 согласно изобретению на поведенческие показатели, а также на нитрергическую систему мозга животных, у которых по известной модели, признанной также моделью героиновой абстиненции человека, было смоделировано состояние физической зависимости от морфина - морфиновой абстиненции.

Физическую зависимость от морфина моделировали на 27 группах самцов-крыс Wistar массой 250-350 г возраста 6 месяцев:

- животным группы № 1 ($n = 7$) морфин не вводили, и они являлись контролем,
- животным группы № 2 ($n = 7$) - вводили морфина гидрохлорид до достижения выраженного абстинентного синдрома,
- животным групп №№ 3-14 ($n = 7$) вводили одно из соединений пиридопиридазиндионового ряда -1 или 4 или 6 согласно изобретению (группы №№ 3,4,5), или одно из соединений бензопиридазиндионового ряда -10 или 11 или 18 согласно изобретению (группы №№ 6,7,8), или одно из соединений пиразиноперидазиндионового ряда - 21 или 24 или 26 согласно изобретению (группы №№ 9,10,11), или одно из соединений пиримидинопиридазиндионового ряда - 32 или 35 или 37 (группы №№ 12,13,14),
- животным групп №№ 15 -26 ($n = 7$) вводили морфина гидрохлорид до создания выраженного абстинентного синдрома и затем: в каждой группе - по одному из соединений согласно изобретению по схеме, аналогичной для групп №№ 3-14.

Инъекции морфина гидрохлорида осуществляли внутрибрюшинно по модифицированной схеме: в течение 6 дней два раза в сутки (в 10ч.00 и 20ч.00) в возрастающих дозах от 10-100 мг/кг: 1 день- по 10 мг/кг, 2 день- по 20 мг/кг, 3 день -

по 40 мг/кг, 4 день – по 60 мг/кг, 5 день – по 80 мг/кг, 6 день – по 100 мг/кг. Инъекции соединений согласно изобретению проводили трижды внутримышечно в дозе 20 мг/кг в течение суток, следующих за последней дозой морфина. (Dum J, Blasig J, Herz A: Buprenorphine: demonstration of physical dependence liability. Eur. J. Pharmacol., 1981, V. 70, p. 293-300.; Rahman S., Ali Khan R., Kumar A. Experimental study of the morphine de-addiction properties of Delphinium denudatum Wall, BMC Complement Altern. Med., 2002, V.29, p.1-6). Через 36 часов после последней инъекции в группах оценивали двигательные и вегетативные признаки поведения животных по признакам, являющимся специфическими признаками абстиненции, в тесте «открытое поле» (арена диаметром 120 см и высотой стенок 40 см).

Выраженность абстинентного синдрома оценивали в течение 5 мин по ряду специфических для синдрома отмены двигательных признаков: отряхивание по типу «мокрой собаки», корчи, жевание, скрип зубами, встряхивание передними лапами, и вегетативных признаков: диарея, птоз, ринорея, пилоэрекция, диспноэ, писк при дотрагивании, агрессивность (Blasig J., Herz A., Reinhold K., Zieglansberger S. Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats. Psychopharmacologia, Berlin, 1973, V.33, p.19-38; Rahman S., Ali Khan R., Kumar A. Experimental study of the morphine de-addiction properties of Delphinium denudatum Wall, BMC Complement Altern. Med., 2002, V.29, p.1-6.). Наблюдаемые признаки регистрировали количественно (если это было возможно) с дальнейшим присвоением каждому признаку индекса (зависящего от специфичности признака) и подсчетом суммы баллов. Выраженность абстинентного синдрома представляли в виде суммы баллов. Результаты обрабатывали с применением непараметрического статистического анализа с использованием теста Манна-Уитни.

На Фиг.1 показана диаграмма влияния морфина и соединений согласно изобретению на поведенческие реакции изучаемых животных, на которой влияние оценено по усредненной для ряда соединений сумме М баллов на основе указанных индексов признаков абстинентного синдрома для животных групп №№ 1-27.

В табл.1 приведены усредненные относительные данные.

Таблица 1

Влияние соединений согласно изобретению на развитие морфиновой абстиненции

Специфические признаки абстиненции	Индекс	Достоверные различия (критерий Хи ² греч - квадрат) в проявлении признаков абстиненции				
		Контроль - морфин	Морфин - (Морфин + соединение 1 или 4 или 6)	Морфин- (Морфин + соединение 10 или 11 или 18)	Морфин- (морфин + соединение 21 или 24 или 26)	Морфин- (морфин + соединение 32 или 35 или 37)
отряхивание «мокрой собаки»	2	0,0002	1,0000	0,7562	0,7821	1,0000
корчи	2	0,0507	0,7821	0,7546	0,3456	0,5578
жевание	2	0,0308	0,1888	0,1032	0,1975	0,1888
скрип зубами	2	0,1266	0,7144	0,8652	0,2994	0,7003
встряхивание передними лапами	2	0,0180	0,7821	0,8217	0,6745	0,9321
писк при дотрагивании	1	0,0053	0,1888	0,1342	0,1968	0,2035
диарея	1	0,0075	0,0046	0,0032	0,0067	0,0001
птоз	2	0,0053	0,0201	0,0320	0,0105	0,0232
ринорея	3	0,2994	0,3017	0,4032	0,2131	0,2935
пилоэрекция	2	0,5770	0,1847	0,2567	0,2567	0,2345
диспноэ	2	0,0053	0,0722	0,0834	0,0567	0,0685
агрессивность	1	0,5770	0,8327	0,8456	0,7921	0,8456

Из табл.1 видно, что из признаков, характеризующих развитие абстинентного синдрома, соединения согласно изобретению наиболее эффективно купировали диарею, птоз и диспноэ. При этом они влияли и на судорожную активность, вызванную отменой морфина.

Таким образом, удалось выявить определенные компоненты морфиновой абстиненции, чувствительные к коррекции соединениями согласно изобретению.

2. Влияние соединений согласно изобретению на нитрергические показатели в мозге.

2.1. Получение материала для биохимических исследований

После вышеописанных экспериментов у крыс изымали мозг и сразу помещали их в ледяной 0,9%-ный раствор хлорида натрия. Из мозга после охлаждения выделяли следующие структуры: кору больших полушарий, гиппокамп, средний мозг, стриатум, ствол мозга, гипоталамус и мозжечок. Выделенную ткань гомогенизировали в гомогенизаторе Potter S в течение 3 мин при 1500 об/мин в 4-5 объемах 20 мМ HEPES (pH 7,5) при 4°C. Супернатанты центрифугировали 30 мин при 11000g при 4°C, и часть полученных супернатантов отбирали для определения нитратов и нитритов (NO_x^-), а в оставшуюся часть добавляли охлажденный 20 мМ HEPES (pH 7,5), содержащий 0,5 мМ этилендиаминтетраацетат (EDTA), 1 мМ дитиотреитол (DDT), 1 мМ фенилметилсульфонилфторид (FMSF), апротинин и лейпептин в концентрации по 5 мкг/мл, и использовали для определения активности фермента синтазы оксида азота (NOC).

2.2. Определение нитратов/нитритов (NO_x^-)

Для оценки интенсивности метаболизма оксида азота крыс проводили количественное определение стабильных метаболитов оксида азота - нитритов и нитратов (NO_x^-) флюориметрическим методом по интенсивности флюоресценции нафтотриазола, продукта реакции 2,3- диаминонафталина (DAN) и нитрита в кислой среде (Misko T.R., Schilling R.J., Salvemini D. et al. A fluorometric assay for the measurement of nitrite in biological samples. Anal. Biochem., 1993, V. 214, p.11-16) с модификациями (Lei B., Adachi N., Nagaro T., Arai T. Measurement of total nitric oxide metabolite ($\text{NO}(x)(-)$) levels in vivo. Brain. Res. Protoc., 1999, V. 4, p. 415-419).

Депротеинизированные при 100°C супернатанты мозга помещали в нитрит-регенерирующую систему, содержащую 0,125 Ед/мл нитратредуктазы, 25 мкМ NADFN и 25 мкМ FAD, приготовленных в 20 мМ Трис-HCl буфере pH 7,6 и инкубировали 30 мин при 37 °C. Для окисления NADFN использовали систему лактатдегидрогеназа (LDG) /пируват. Затем добавляли 316,0 мкМ раствора ДАН в 0,62 М HCl и инкубировали 10 мин в темноте. Для стабилизации флюоресценции образовавшегося нафтотриазола добавляли 280 мМ NaOH. Интенсивность флюоресценции измеряли на спектрофлюориметре Hitachi F-3000 при длине волны

возбуждения 365 нм и эмиссии 405 нм. Для расчета концентрации NO_x^- в мозге был использован стандартный раствор нитрата натрия. Концентрацию NO_x^- выражали в нмоль/мг белка.

2.3. Определение активности синтазы оксида азота

Активность синтазы оксида азота (NOC) определяли радиометрическим методом по скорости накопления L-цитруллина в реакции окисления $[^3\text{H}]$ L-аргинина, катализируемой NOC (Bredt and Snyder. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1989, V.86, p.9030-9033). Образование L-цитруллина в этой реакции эквивалентно биосинтезу оксида азота.

Реакцию инициировали добавлением супернатанта мозга в реакционную среду, содержащую 2 мкКю/мл $[^3\text{H}]$ L- аргинина, 20 mM HEPES (pH 7.4), 0,2 mM CaCl_2 , 5 мкМ FAD, 5 мкМ ФМН, 1 mM NADFN, 50мкМ BH_4 при исследовании супернатантов мозга. После 15-60 минут инкубации при 37°C в образцы добавляли суспензию Dowex 50WX8-400 (Na^+ -форма), которая сорбирует непрореагировавший $[^3\text{H}]$ L-аргинин, но не $[^3\text{H}]$ L-цитруллин. После сорбции радиоактивность образцов определяли на сцинтилляционном счетчике SL-4000 ("Intertechnique"). Активность Ca^{2+} -зависимой и Ca^{2+} -независимой изоформ NOC определяли по разнице скоростей образования $[^3\text{H}]$ L-цитруллина в трех параллельных образцах, содержащих 2 mM EDTA (хелатор Ca^{2+}), 2 mM EDTA+ 2 mM L-NAME (ингибитор всех изоформ NOC) и без ингибиторов. Активность фермента выражали в пмоль $[^3\text{H}]$ L-цитруллина, накопленного за 1 мин на мг белка в супернатанте.

2.4. Количественное определение белка

Содержание белка в пробах определяли по методу Бредфорда (Bradford M. M. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein using the principle of protein binding .Anal. Biochem. ,1976, V. 72, p. 248–254) с использованием красителя Кумасси голубого. Статистический анализ проводили методами, адекватными для конкретной выборки. Данные представлены в виде среднего \pm ошибка среднего.

Таблица 2

Влияние морфина и соединений согласно изобретению на показатели нитрергической системы в мозге.

Показатель в отделе мозга	Групп- па №1 (конт- роль)	Групп- па №2 (мор- фин)	Группы №№ 3-14 (Соеди- нение из груп- пы 1,4, 6,10,11, 18,21,24 ,26, 32, 35, 37)	Группы №№ 15-17 (Мор- фин + соеди- нение 1 или 4 или 6	Группы №№ 18-20 (Мор- фин + соеди- нение 10 или 11 или 18)	Группы №№ 21-23 (Мор- фин + соеди- нение 21 или 24 или 26)	Группы №№ 24-27 (Мор- фин + соедине- ние 32 или 35 или 37)
Нитриты, нмоль/мг белка:							
кора больших полушарий	4,63 ±0,29	5,31 ±0,29	4,31 ±0,37	4,72 ±0,37	4,93 ±0,39	4,62 ±0,27	4,84 ±0,31
мозжечок	6,37 ±0,64	6,07 ±0,42	6,66 ±0,63	5,46 ±0,44	5,85 ±0,47	5,76 ±0,49	5,93 ±0,54
ствол	8,24 ±1,02	7,63 ±0,96	6,31 ±0,58	6,57 ±0,72	6,99 ±0,82	7,07 ±0,85	6,87 ±0,81
стриатум	7,25 ±0,66	4,92 ±0,43	6,11 ±0,29	3,57 ±0,42	3,57 ±0,42	3,57 ±0,42	3,57 ±0,42
гиппокамп	4,39 ±0,23	6,45 ±0,69	6,47 ±0,72	5,44 ±0,43	5,24 ±0,49	5,27 ±0,41	5,31 ±0,33
средний мозг	5,66 ±0,19	9,41 ±1,20	6,65 ±0,70	5,50 ±0,48	5,75 ±0,39	5,99 ±0,58	5,95 ±0,52
гипоталамус	6,57 ±0,50	4,62 ±0,71	6,77 ±0,83	6,57 ±0,88	6,91 ±0,58	6,87 ±0,75	6,77 ±0,46
Активность NOC, пмоль/мин/мг белка:							
стриатум	1,73 ±0,07	1,19 ±0,14	1,26 ±0,08	1,24 ±0,08	1,29 ±0,09	1,21 ±0,10	1,34 ±0,09
средний мозг	2,18 ±0,09	3,08 ±0,09	2,60 ±0,29	1,83 ±0,23	1,99 ±0,29	2,03 ±0,31	1,89 ±0,27

гиппокамп	2,55 ±0,12	3,10 ±0,20	3,09 ±0,16	2,70 ±0,14	2,51 ±0,19	2,33 ±0,11	2,65 ±0,15
гипоталамус	5,37 ±0,20	3,42 ±0,54	5,45 ±0,24	5,26 ±0,28	5,36 ±0,33	5,47 ±0,32	5,56 ±0,34

Как видно из результатов, приведенных в табл. 2, в мозге морфин оказывал специфическое влияние на накопление нитритов и активность NOC: в стриатуме и гипоталамусе наблюдалось снижение нитрергических показателей, а в среднем мозге и гиппокампе - их повышение ($P < 0,05$; $P = 0,1$ для нитритов в гипоталамусе, Т-тест). Соединения согласно изобретению купировали нарушенную морфином активность NOC в гипоталамусе, среднем мозге и гиппокампе.

Выводы

Таким образом, при синдроме отмены морфина соединения согласно изобретению, введенные трехкратно в дозе 3х20 мг/кг внутримышечно, оказывают следующие эффекты:

- купируют развитие абстинентного синдрома, прежде всего, такие компоненты нарушений поведения, как диарея, птоз и диспноэ,
- улучшают психофизиологическое состояние за счет антидепрессивного действия при ингибировании абстинентного синдрома,
- оказывают дифференцированное и специфическое влияние на различные изоформы синтазы оксида азота, осуществляя коррекцию нарушенных нитрергических механизмов в отделах мозга.

Эти данные свидетельствуют о перспективности применения соединений согласно изобретению для лечения расстройств, вызванных злоупотреблением веществами, в частности, наркотиками.

3. Влияние соединений согласно изобретению на расстройства половой функции, связанных с нарушениями дофаминергической системы.

Одним из механизмов, регулирующих половую функцию млекопитающих, связан с функционированием дофаминергической системы мозга. Известно, что неселективный агонист D1/D2 рецепторов апоморфин в низких дозах вызывает эрекцию пениса у грызунов (Giuliano F., Allard J. Dopamine and male sexual function. Eur. Urol., 2001, 40 (6), 601-608; Giuliano F., Allard J., Rampin O. et. al. Pro-erectile effect of systemic apomorphine: existence of a spinal site action . J. Urol., 2002, 167 (1), 402-406; Brien S.E., Smallegange C., Gofton W.T., et.al. Development of a rat model of sexual

performance anxiety: effect of behavioral and pharmacological hyperadrenergic stimulation on apomorphine-induced erections . Int. J. Impot. Res., 2002, 14 (2), 107-115.). В связи с этим проведено исследование влияния соединений согласно изобретению на апоморфин-зависимую эрекцию у крыс.

В эксперименте использовали 9 групп взрослых крыс-самцов линии Вистар массой 350-450 г, содержавшихся при нормальном световом режиме. В эксперименте участвовали крысы с нормальным (неинвертированным) световым циклом. Для исследования влияния соединений на половую функцию были отобраны низкопотентные животные – с одной эрекцией. Контрольную группу №1 ($n = 7$) составили животные, не инъецированные соединениями согласно изобретению. Животным групп №№ 2-9 ($n = 7$) одно из соединений согласно изобретению, выбранное из группы соединений 2, 8, 9, 15, 19, 25, 31, 36, вводили внутривентриально курсом: 5 инъекций в дозе по 10 мг/кг с интервалом между инъекциями 48 часов. Апоморфин растворяли в 0,1 %-ном водном растворе аскорбиновой кислоты и затем вводили всем подкожно в дозе 0,1 мг/кг через 24-28 часов после последней инъекции соединений согласно изобретению. Регистрацию половой активности проводили индивидуально для каждого животного сразу после введения апоморфина; время регистрации 20 мин. Регистрировали: время наступления первой эрекции, временные интервалы между эрекциями, число эрекций за весь период наблюдения.

Для статистической обработки результатов использовали Т-критерий и критерий Хи-квадрат. Результаты представлены в табл.3 в виде средних значений \pm ошибка среднего.

Таблица 3

Влияние соединений согласно изобретению на расстройства половой функции у крыс

Группа (условия эксперимента)	Латентный период первой эрекции, мин	Число эрекций за весь период наблюдения	Интервал между 1-й и 2-й эрекцией, мин	Интервал между 2-й и 3-й эрекцией, мин
№1 (Контроль + апоморфин)	6,63 \pm 0,99	2,00 \pm 0,37	4,60 \pm 0,53	5,90 \pm 0,87
№№ 2-3 (соединение)	5,21 \pm 0,30 P=0,1	3,13 \pm 0,35 P<0,05	3,94 \pm 0,60	5,52 \pm 1,14

2 или 8 + апоморфин)				
№№ 4-5 (соединение 9 или 15 + апоморфин)	5,09±0,27 P<0,1	3,24±0,39 P<0,05	3,87±0,59	5,19±0,78
№№ 6-7 (соединение 19 или 25 + апоморфин)	5,24±0,19 P<0,1	3,29±0,27 P<0,05	3,75±0,64	5,12±0,87
№№ 8-9 (соединение 31 или 36 + апоморфин)	5,12±0,24 P<0,1	3,32±0,31 P<0,05	3,34±0,69	5,02±1,01

Из результатов исследований, представленных в таблице 3, видно, что соединения согласно изобретению достоверно увеличивали число эрекций у животных (более, чем в 1,5 раза) и демонстрировали статистически достоверную тенденцию к снижению латентного периода первой эрекции в 1,3 раза.

Выводы

Таким образом, выявлено благоприятное влияние соединений согласно изобретению на половую функцию крыс.

Поскольку использованная модель задействует определенные церебральные механизмы, можно считать, что механизм действия соединений согласно изобретению связан с его эффектом на дофаминергическую систему мозга, в частности, устранением дисфункции D1/D2 рецепторов дофамина. Из полученных результатов очевидно, что соединения согласно изобретению могут быть также применены для коррекции многочисленных патологий нервной системы, связанных с дисфункцией дофаминергической системы.

4. Влияние соединений согласно изобретению на когнитивные функции и психофизиологическое состояние животных

Проведено скрининговое исследование эффектов соединений согласно изобретению на процессы обучения и памяти, а также на психофизиологическое состояние крыс.

4.1. Методика эксперимента

В исследовании использовали крыс Вистар массой 220-300 г. В каждом тесте были использованы контрольная №1 ($n=10$) и опытные группы №№ 2-9 ($n=10$).

Животным групп №№ 2-9 вводили одно из соединений из группы соединений № № 2, 7, 11, 17, 20, 28, 29, 35 согласно изобретению внутримышечно однократно в дозе 10 мг/кг. Препараты растворяли в нейтрализованной воде. Для исследования влияния соединений согласно изобретению были выбраны широко используемые тесты оценки обучения и памяти: активное избегание, пассивное избегание, и психофизиологического состояния животных: тревожности, агрессивности, депрессивности. Эти тесты обычно используют для скрининга ноотропных и психофармакологических препаратов, а также различных воздействий на когнитивную и эмоциональную сферу.

4.1.1. Оценка способности к обучению и памяти

Условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) вырабатывали на основе однократного электрокожного подкрепления в установке, состоящей из двух камер, - большой (освещенной 25х25х25 см) и малой (темной 17.5х14х14 см) с электрифицированным полом, сообщающихся между собой прямоугольным отверстием 7х10 см. При обучении крысу помещали на 3 мин в середину освещенной камеры хвостом к отверстию в темную. Животное исследовало камеру, находило отверстие и переходит в темный отсек. Вследствие своих биологических особенностей крыса предпочитает находиться в темном помещении. Регистрировали латентный период первого захода в темную камеру (T1), затем сразу после захода крысу высаживали из темной камеры. Через 30 мин манипуляции повторяли и регистрировали латентный период второго захода в темную камеру (T2). Еще через 30 мин регистрировали латентный период третьего захода в темную камеру (T3) и закрывали отверстие дверкой (животное оставалось внутри). Затем на электродный пол подавали переменный электрический ток (50 Гц, 80 В) в течение 5с, после чего крысу высаживали в домашнюю клетку. Тестирование сохранения приобретенной реакции проводили через 24 ч, 7 и 14 дней. Для этого крысу помещали в установку на 3 мин и регистрировали латентный период захода в темную камеру. Критерием обучаемости является латентный период перехода не менее 180 с. Более продолжительное время пребывания животного в освещенной части установки или отказ от перехода в темную камеру рассматривают как сохранение приобретенной реакции.

4.1.2. Оценка психофизиологического статуса

а) Тревожность.

Тревожность принято считать поведением, связанным с преобладанием мотивации страха. Среди различных видов тревожности наиболее распространены фобии, особенно простая фобия и агорафобия (боязнь открытого пространства). Тестирование крыс в приподнятом крестообразном лабиринте является одним из наиболее широко используемых методов исследования тревожности у грызунов. Используемый нами лабиринт изготовлен из дерева, покрытого зеленым пластиком. Лабиринт состоит из двух открытых рукавов (50 x 15 см), расположенных друг напротив друга, и двух закрытых рукавов аналогичного размера, имеющих стенки высотой 20 см вдоль длинных сторон рукава. Лабиринт находится на высоте 70 см от поверхности пола. Тестирование проводили в звукоизолированном помещении. Крысу помещали в центральную часть установки и в течение 10 мин визуально регистрировали число входов в открытые и закрытые рукава лабиринта и время, проведенное в открытых и закрытых рукавах. Каждое животное тестировали однократно.

б). Депрессивность

К депрессивным состояниям относят аффективные нарушения психической деятельности, характеризующихся эмоциональной индифферентностью, ощущениями несчастья, мыслями о смерти, суицидальными проявлениями, изменениями психомоторного поведения, нарушениями когнитивных функций (прежде всего неспособностью концентрации внимания, нарушениями памяти). Одним из наиболее адекватных и широко используемых методов для выявления состояний аналогичных депрессии у животных является метод вынужденного плавания (плавательная проба Порсолта). Во время теста животное помещали в сосуд с водой без возможности самостоятельно избежать данной стрессорной ситуации. Показателями депрессивности в условиях теста являлись число и длительность периодов пассивного плавания (удержание на поверхности воды без видимых движений лапами). Такой тип реакции отражает состояние поведенческого "отчаяния". Опыты проводили в круглом бассейне диаметром 40 см и высотой 50 см. Бассейн был наполнен водой $t = 22^{\circ}\text{C}$ до высоты 30 см. Крысу выпускали в бассейн и регистрировали следующие показатели поведения: длительность первого периода активного плавания (плавание с беспорядочным движением конечностей, climbing), продолжительность пассивного плавания (периоды зависания без движения), продолжительность активного плавания. Тестирование

проводили в течение 5 мин, однократно. Статистический анализ производили, используя в каждом случае подходящие статистические тесты.

Результаты экспериментов представлены на рисунках Фиг. 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, где:

- на Фиг.2a,2b показано влияние соединений согласно изобретению на обучение в условной реакции пассивного избегания для животных групп №№ 1-9: на Фиг.2a - латентный период t_l входа в темный отсек после электрошока, на Фиг.2b - количество N обучившихся животных, при этом значения в области T0 – исходные значения N до подачи тока, в области T1, T7, T14 – через 1, 7 и 14 дней, соответственно.

- на Фиг.3a,3b, 3c показано влияние соединений согласно изобретению на тревожность крыс групп №№ 1-9 в приподнятом крестообразном лабиринте: на Фиг.3a- число заходов N_1 в открытый (область О) и закрытый (область С) рукава, на Фиг.3b.- время t , проведенное в открытом рукаве, на Фиг. 3c – число животных N_2 , не выходивших в открытый рукав,

- на Фиг. 4a, 4b показано влияние соединений согласно изобретению на депрессивность животных групп №№ 1-9 в тесте вынужденного плавания по Порсолту: на Фиг.4a – время t_s плавания до первого зависания (область А) и время t_s активного плавания (область В), на Фиг.4b – число N_3 зависаний.

Результаты представлены в виде среднего \pm ошибка среднего.

Визуально не было обнаружено нарушений поведения или внешнего вида крыс после введения им препарата.

В тесте пассивного избегания (Фиг.2a,2b) соединения согласно изобретению достоверно ($P < 0.05$, Т-тест) увеличивали латентный период t_l захода в темный отсек через сутки после удара током (Фиг.2a), что свидетельствует о более эффективной рабочей памяти в результате применения препарата. Из Фиг.2b видно, что и число N обучившихся животных вдвое больше в группах, получивших соединения согласно изобретению (статистически значимая тенденция, $P < 0.07$, тест Хи-квадрат). Несмотря на то, что и число N обучившихся животных, и латентный период t_l оставались выше в группах №№ 2-9, получивших соединения согласно изобретению, чем в контрольной группе №1, через 1 и 2 недели достоверность различий становилась незначимой.

Тест на тревожность в приподнятом крестообразном лабиринте (Фиг.3a,3b, 3c) выявил большую исследовательскую активность (и, следовательно, меньшую тревожность) в группах, получавших соединения согласно изобретению – число N_1

входов в открытый и закрытый рукава было достоверно выше ($P < 0.05$, Т-тест), чем в контрольной группе (Фиг.3а), при этом время t , проведенное в открытом рукаве, было в 2,2 раза больше в группах, получавших соединения согласно изобретению (Фиг.3b), хотя из-за вариабельности данных различия были лишь на уровне тенденции ($P = 0.01$, Т-тест). По числу N_2 животных, не выходивших в открытый рукав (это животные с наиболее выраженной тревожностью) контрольная группа превышала опытные в 6 раз (6 из 10 и 1 из 10 соответственно, $P < 0.02$, тест Хи-квадрат) (Фиг.3с).

Таким образом, соединения согласно изобретению достоверно снижали тревожность при тестировании ее в приподнятом крестообразном лабиринте.

Тест на депрессивность (вынужденное плавание) (Фиг.4а,4b) не выявил достоверного влияния соединений согласно изобретению ни по суммарному времени t_s активного плавания (Фиг.4а), ни по числу N_3 зависания (Фиг.4b). Тем не менее, крысы групп №№ 2-9, получавшие соединения согласно изобретению, проявляли тенденцию ($P = 0.07$, Т-тест) к увеличению периода t_s активного плавания до первого зависания (время А на Фиг.4а), что может свидетельствовать об их исходно несколько меньшей депрессивности или большей выносливости.

Таким образом, на основании скрининга соединений согласно изобретению в тестах, характеризующих обучение и психофизиологическое состояние животных, установлено, что данные соединения улучшают долговременную память в тесте пассивного избегания, достоверно снижают тревожность животных и проявляют тенденцию к снижению депрессивности. Иными словами, соединения согласно изобретению положительно влияют на способность животных к обучению (когнитивную функцию) и психофизиологическое состояние животных.

Выводы

Таким образом, в прямых экспериментах *in vivo* показано, что циклические биоизостеры производных пуриновой системы модулируют нитергическую и дофаминергическую системы мозга животных.

Экспериментально показано, что эти соединения могут быть использованы в качестве нейропротекторов при патологических состояниях нервной системы. Введение соединений согласно изобретению улучшает когнитивную функцию и психофизиологическое состояние, снижая тревожность и депрессивность.

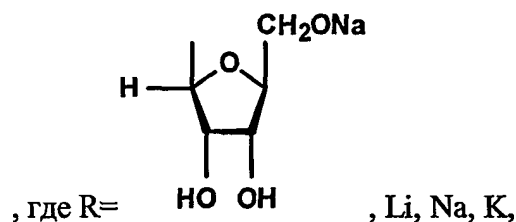
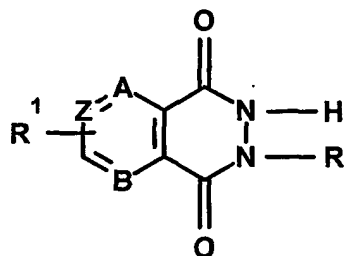
Соединения согласно изобретению достоверно улучшают сексуальную функцию, а также оказывают положительное влияние при абстинентном синдроме.

Промышленная применимость

Учитывая механизм действия циклических биоизостеров производных пуриновой системы согласно изобретению и вовлеченность модулируемых ими дофаминергической и нитрергической систем в патогенез различных заболеваний, можно заключить, что вышеуказанные соединения могут быть использованы для лечения ряда заболеваний, включая химические зависимости - расстройства, вызванные злоупотреблением веществами, такие как зависимости от наркотиков, алкоголя и никотина, нарушения сна, сексуальные расстройства (включая сексуальные дисфункции), гастроинтестинальные нарушения, психозы, аффективные расстройства, неорганические психозы, расстройства личности, психиатрические расстройства настроения, шизофрению и шизоаффективные расстройства, полидипсию, биполярные расстройства, дисфорическую манию, тревожности и связанные с ней заболевания, ожирение, бактериальные инфекции центральной нервной системы - такие, как менингит, нарушения обучения, нарушения памяти, болезнь Паркинсона, депрессию, экстрапирамидальные побочные эффекты нейролептиков, гипоталамо-гипофизарные расстройства, сосудистые и сердечно-сосудистые заболевания, дистонию, дискинезии, гиперкинезии, деменцию, ишемию, двигательные нарушения, гипертензию и заболевания, вызванные гиперактивной иммунной системой, такие, как аллергии и воспаления, у млекопитающих, включая человека.

Формула изобретения

1. Применение циклических биоизостеров производных пуриновой системы, имеющих общую структурную формулу



$R^1 = -H, -NH_2, -Br, -Cl, -OH, -COOH,$

$B = -N=, -CH=, Z = -CH=, -N=,$

$A = -N=$ при $B = -N=, Z = -CH=,$

$A = -CH=$ при $B = -N=, Z = -CH=,$

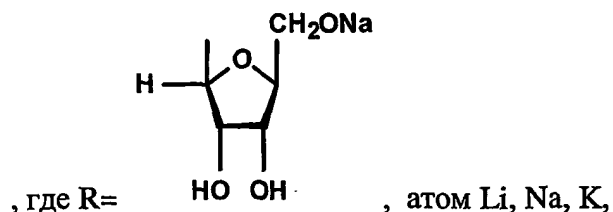
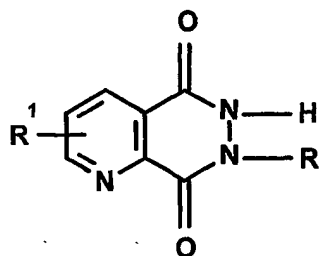
$A = -CH=$ при $B = -N=, Z = -N=,$

$A = -CH=$ при $B = -CH=, Z = -CH=,$

$A = -CH=$ при $B = -CH=, Z = -N=,$

и их фармакологически приемлемых солей в качестве активных ингредиентов, обладающих активностью в отношении нитергической и дофаминергической систем, в фармацевтической композиции для лечения расстройств, вызванных нарушениями нитергической системы и/или дофаминергической системы организма, содержащей активный ингредиент в количестве, достаточном для воздействия на указанные системы, в фармацевтически приемлемом носителе.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент является производным пиридо[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона, имеющим общую формулу



$R^1 = -H, -NH_2, -Br, -OH, -COOH.$

3. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент выбран из группы, включающей:

7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (1),

4-амино-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (2),

3-бром-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (3),

4-гидрокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (4),

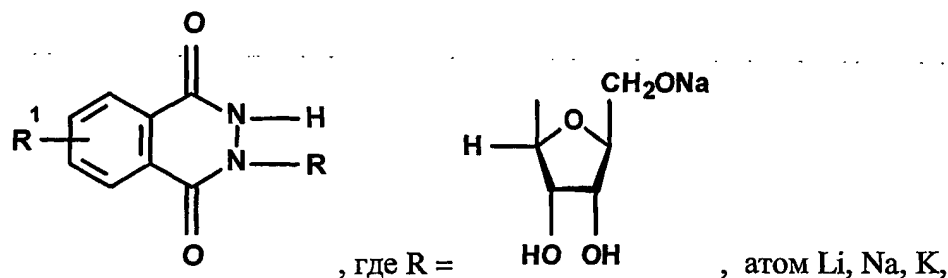
3-карбокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиридо[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (5),

пиридо [2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона литиевая соль (6),

пиридо [2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (7),

пиридо [2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона калиевая соль (8).

4. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент является производным бензо[d]-3Н- пиридазин-1,4-диона, имеющим общую формулу:



$R^1 = -H, -NH_2, -Cl, -OH, -COOH$.

5. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент выбран из группы, включающей:

2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (9),

5-амино-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (10),

6-амино-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (11),

5-хлор-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (12),

5-гидрокси-2-(β-D-рибофуранозил)бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона динатриевая соль (13),

5-амино-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона литиевая соль (14),

5-амино-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона натриевая соль (15),

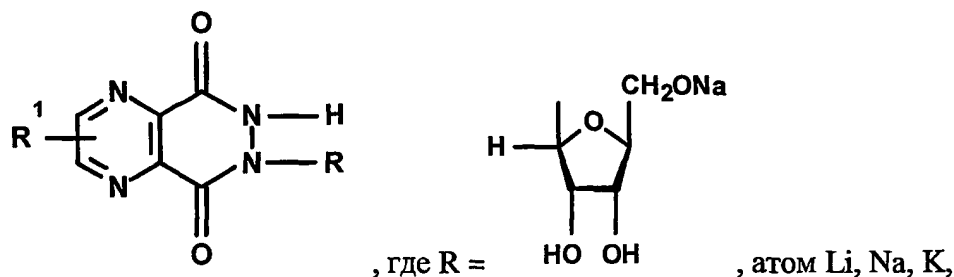
6-амино-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона калиевая соль (16),

5-гидрокси-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона динатриевая соль (17),

6-карбокси-бензо[d]-3Н-пиридазин-1,4-диона динатриевая соль (18).

6. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент является

производным пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона, имеющим общую формулу:



R¹ = -H, -NH₂, -Br, -OH, -COOH.

7. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент выбран из группы, включающей:

7-(β-D-рибофуранозил)пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (19),

2-амино-7-(β-D-рибофуранозил)пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (20),

3-амино-7-(β-D-рибофуранозил)пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (21),

3-бром-7-(β-D-рибофуранозил)пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (22),

2-гидрокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (23),

2-карбокси-7-(β-D-рибофуранозил)пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона динатриевая соль (24),

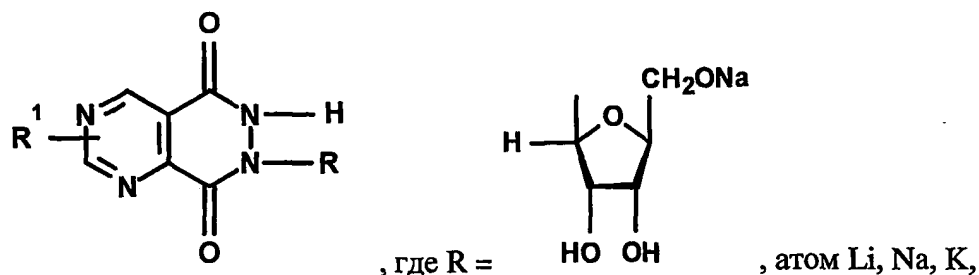
пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона литиевая соль (25),

пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (26),

3-бром-пиазино[2,3-d]-6Н- пиридазин-5,8-диона калиевая соль (27),

2-амино-пиазино[2,3-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (28).

8. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент является производным пиазино[4,5-d]-6Н-пиридазин-5,8-диона, имеющим общую формулу:



R¹ = -H, -NH₂, -Br, -OH, -COOH .

9. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент выбран из группы, включающей:

- 7-(β -D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (29),
2-амино-7-(β -D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (30),
4-амино-7-(β -D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (31),
2-бром-7-(β -D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (32),
4-гидрокси-7-(β -D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (33),
4-карбокси-7-(β -D-рибофуранозил)пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (34),
пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона литиевая соль (35),
2-амино-пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона натриевая соль (36),
4-бром-пиримидо[4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона калиевая соль (37).

10. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент используют в качестве нейропротектора в фармацевтической композиции для защиты нервной системы.

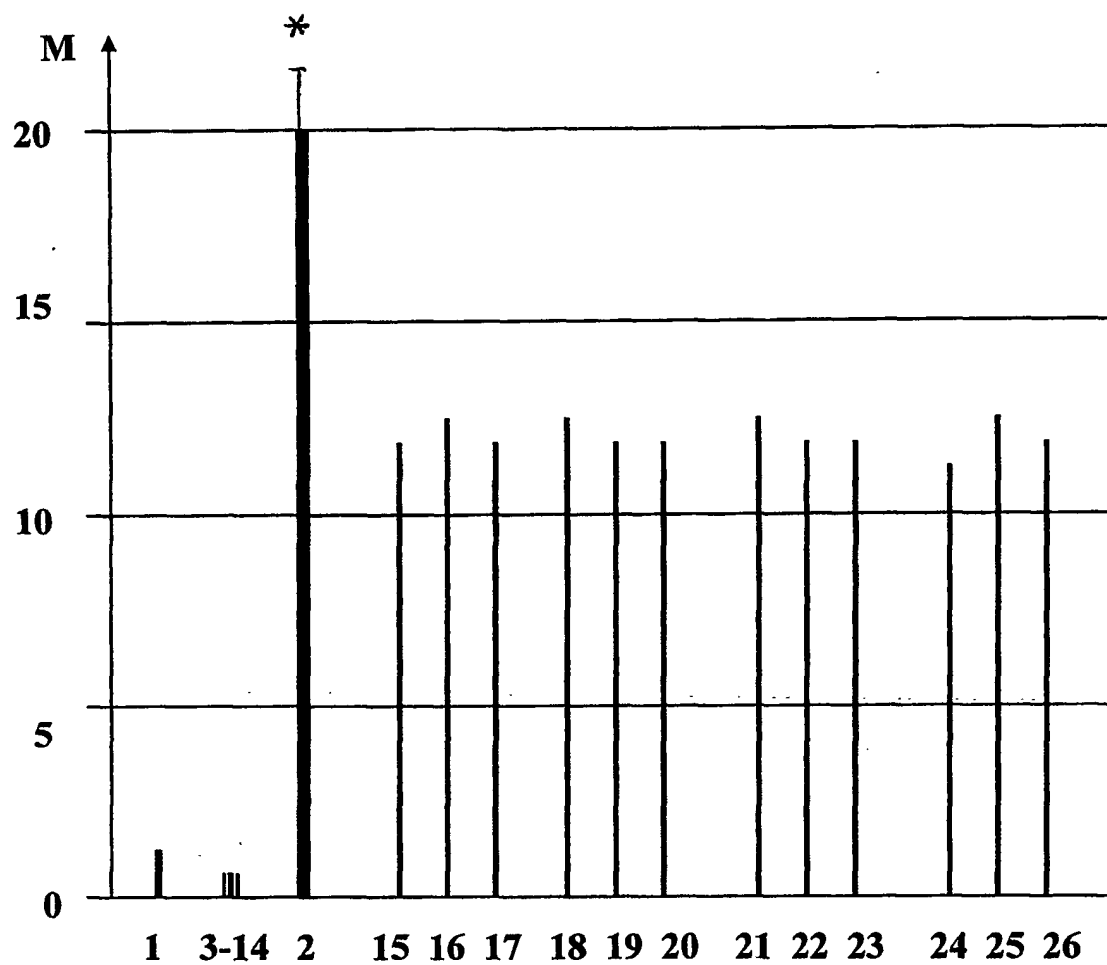
11. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент используют в фармацевтической композиции для улучшения когнитивной функции и нормализации психофизиологического состояния.

12. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент используют в фармацевтической композиции анксиолитического и антидепрессивного действия.

13. Применение по п.1, отличающееся тем, что активный ингредиент используют в фармацевтической композиции для лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей: расстройства, вызванные злоупотреблением веществами, такие, как зависимости от наркотиков, алкоголя и никотина; нарушения сна; сексуальные расстройства, включая сексуальные дисфункции; гастроинтестинальные нарушения; психозы; аффективные расстройства; неорганические психозы; расстройства личности; психиатрические расстройства настроения; шизофрению и шизоаффективные расстройства; полидипсию; биполярные расстройства; дисфорическую манию; тревожности и связанные с ней заболевания; ожирение; бактериальные инфекции центральной нервной системы - такие, как менингит; нарушения обучения; нарушения

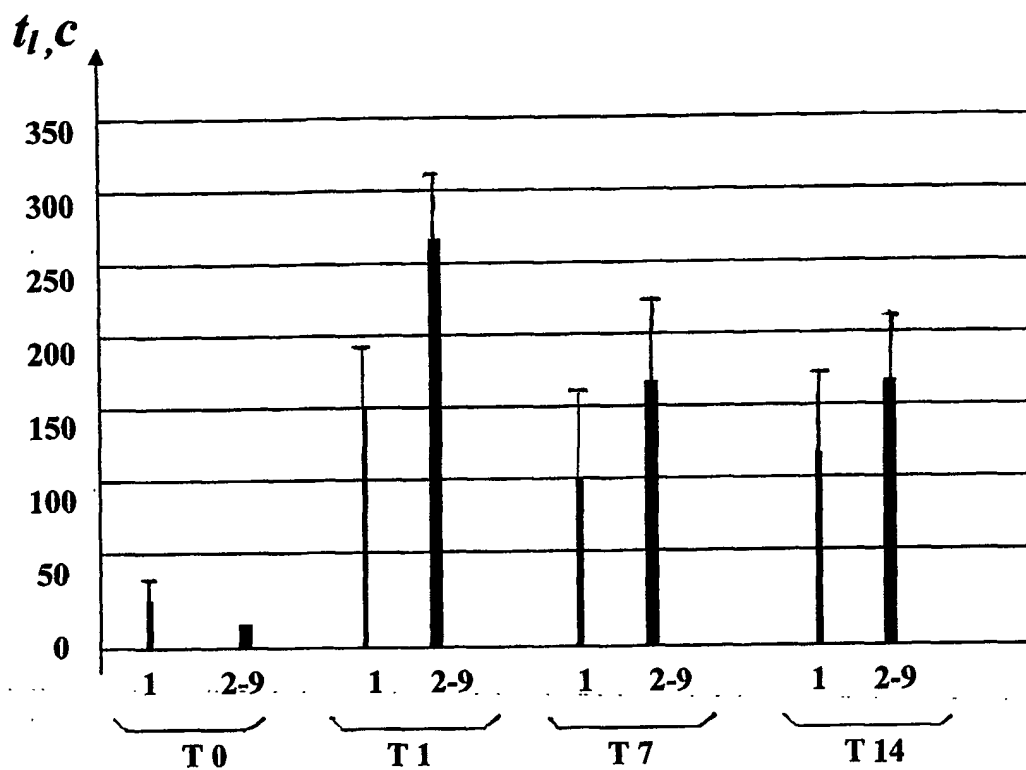
памяти; болезнь Паркинсона; нейровырожденные заболевания, например, болезнь Альцгеймера; депрессию; экстрапирамидальные побочные эффекты нейролептиков; гипоталамо-гипофизарные расстройства; сосудистые и сердечно-сосудистые заболевания; дистонию; дискинезии; гиперкинезии; деменцию; ишемию; двигательные нарушения; гипертензию и заболевания, вызванные гиперактивной иммунной системой, такие, как аллергии и воспаления, у млекопитающих, включая человека, в эффективном для лечения количестве.

1 / 4

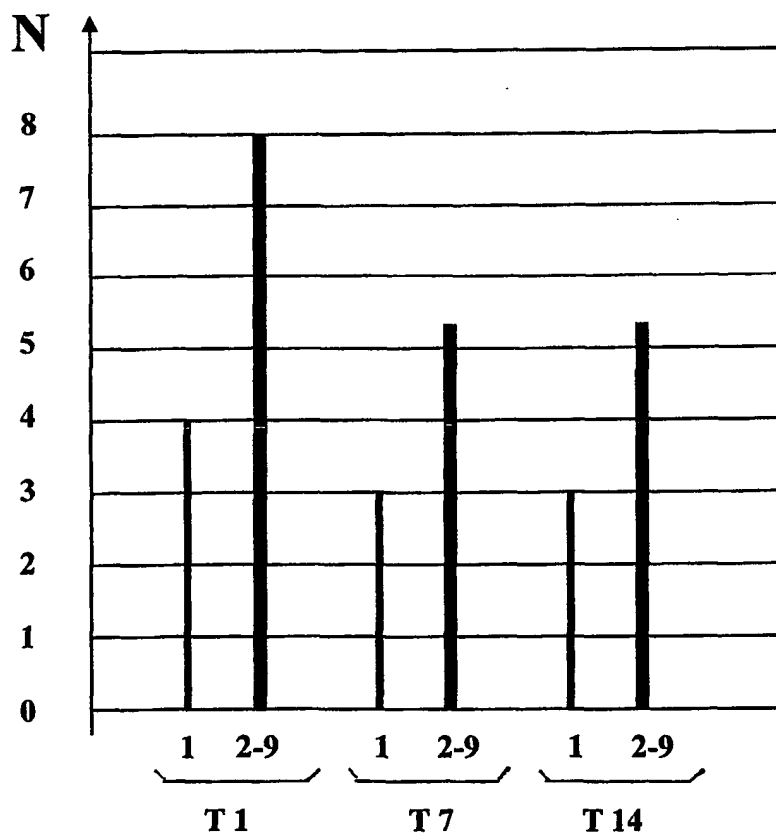


Фиг. 1

2 / 4



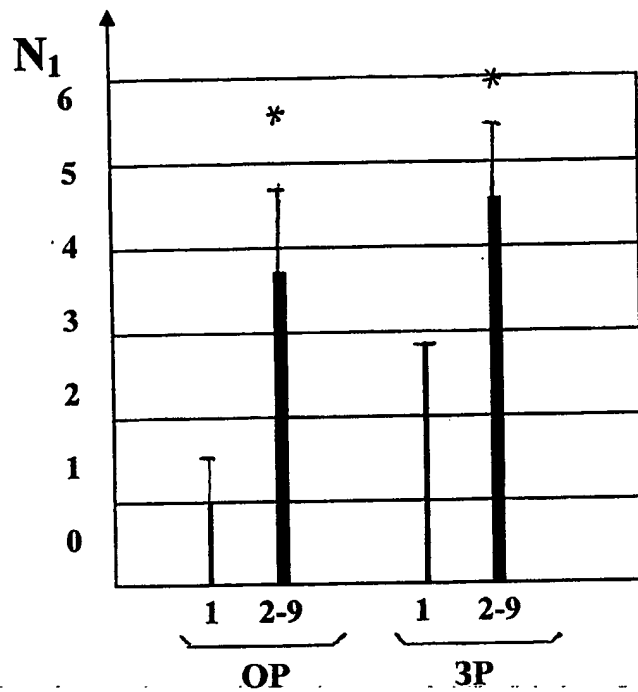
Фиг. 2а



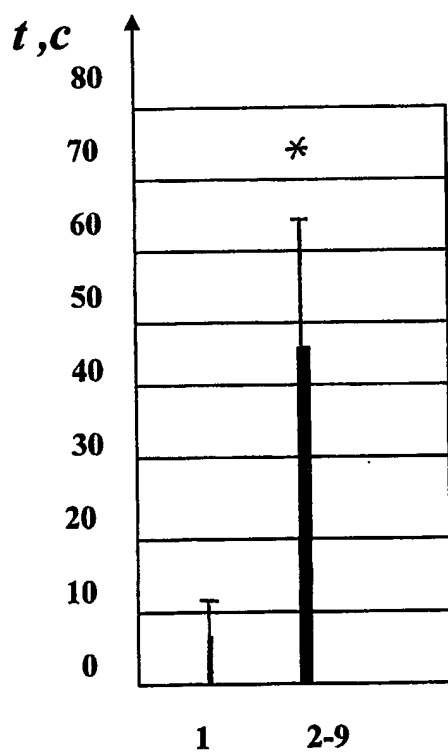
Фиг. 2б

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

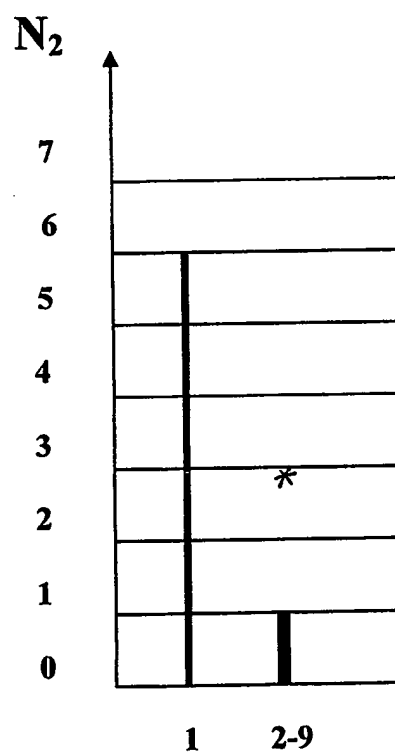
3 / 4



Фиг. 3а

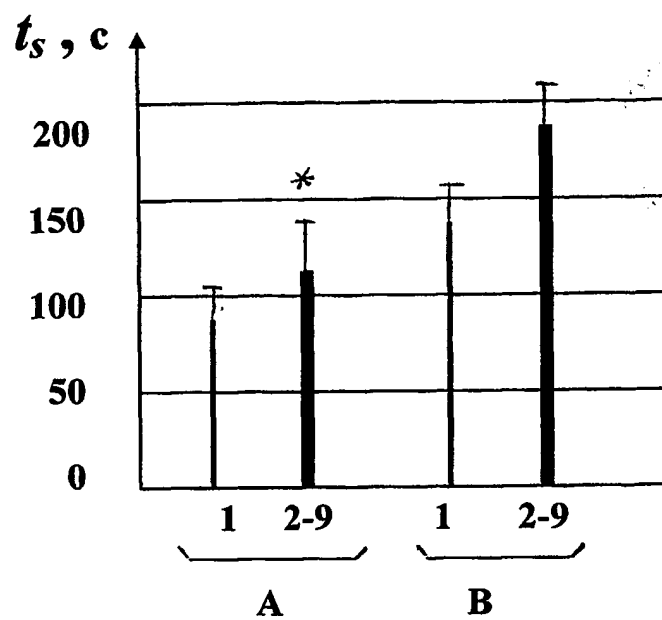


Фиг. 3б

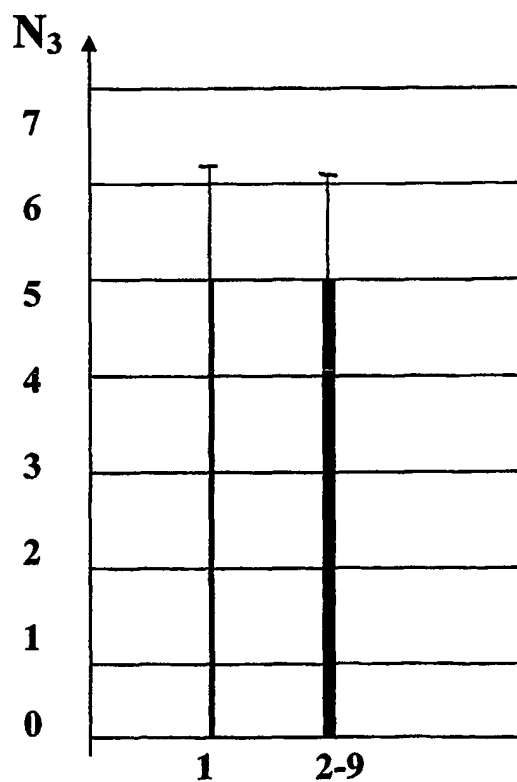


Фиг. 3с

4 / 4



Фиг. 4а



Фиг. 4b

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
10 февраля 2005 (10.02.2005)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 2005/011648 A3

(51) Международная патентная классификация⁷:
A61K 31/502, 31/5025, A61P 1/00, 5/02, 9/00, 9/12,
15/10, 25/16, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 37/02, 37/08,
43/00

(74) Агент: НЕЧАЕВА Татьяна Николаевна; 117321
Москва, ул. Островитянова, д. 16, корп. 4, кв. 8
(RU) [NECHAEVA, Tatiana Nikolaevna, Moscow
(RU)].

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2004/000298

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BW,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Дата международной подачи:
3 августа 2004 (03.08.2004)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
PCT/RU03/00346 4 августа 2003 (04.08.2003) RU

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: ЖИЛОВ Валерий Хажмуратович
[RU/RU]; 121170 Москва, ул. Площадь Победы, д.
1, корп. Б, кв. 49 (RU) [ZHILOV, Valery Khazhmu-
ratovich, Moscow (RU)].

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): ARIPO
патент (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский
патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для (US): ЖУРАВ-
ЛЕВ Сергей Владимирович [RU/RU]; 109240
Москва, Котельническая наб., д. 1/15, корп. Б, кв. 18
(RU) [ZHURAVLEV, Sergei Vladimirovich, Mos-
cow (RU)]. МАРКОВ Александр Николаевич
[RU/RU]; 119021 Москва, ул. Большая Пирогов-
ская, д. 5, кв. 27 (RU) [MARKOV, Alexandr
Nikolaevich, Moscow (RU)]. ПОЛОСИН Владимир
Михайлович [RU/RU]; 117513 Москва, ул.
Академика Бакулева, д. 8, кв. 27 (RU) [POLOSIN,
Vladimir Mikhailovich, Moscow (RU)].

Опубликована

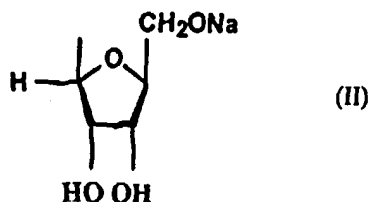
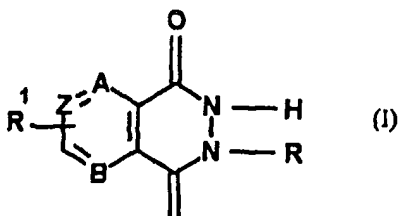
С отчётом о международном поиске.

До истечения срока для изменения формулы
изобретения и с повторной публикацией в случае
получения изменений.

[Продолжение на след. странице]

(54) Title: USE OF CYCLIC BIOISOSTERES OF PURINE SYSTEM DERIVATIVES FOR THE TREATMENT DISEASES
CAUSED BY DISORDERS OF NITRERGIC AND DOPAMINERGIC SYSTEMS

(54) Название изобретения: ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ БИОИЗОСТЕРОВ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНОВОЙ
СИСТЕМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ, ВЫЗВАННЫХ НАРУШЕНИЯМИ НИТРЕРГИЧЕСКОЙ И
ДОПАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general
structural formula (I), wherein R= formula (II), Li, Na, K; R¹=
-H, -NH₂, -Br, -Cl, -OH, -COOH; B=-N=, -CH=, Z=-CH=, -N=;
A=-N at B= -N=, Z=-CH-; A=-CH= at B= -N=, Z=-CH-; A=-
CH= at B= -N=, Z=-N=; A=-CH= at B=-CH=, Z=-CH=; A=-
CH= at B=-CH=, Z=-N= and to the pharmacologically
acceptable salts thereof used in the form of an active ingredient
exhibiting an activity with respect to nitrergic and/or
dopaminergic systems for pharmacological compounds in the
form of a neuroprotector, for improving a cognitive function,
normalising a psychophysiological state and for treating a large
range of neuropsychic and cardiovascular diseases, and
diseases caused by a substance abuse and by a hyperactive
immune system of mammals including a human being.

[Продолжение на след. странице]

WO 2005/011648 A3

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня РСТ.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \text{---} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Z} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} \text{---} \text{C} \text{---} \text{A} \\ \text{---} \text{Z} \text{---} \end{array} \quad \text{.....(I)}$$


R¹ = -H, -NH₂, -Br, -Cl, -OH, -COOH, B = -N=, -CH=, Z = -CH=, -N=, A = -N= ПРИ B = -N=, Z = -CH=, A = -CH= ПРИ B = -N=, Z = -CH=, A = -CH= ПРИ B = -N=, Z = -N=, A = -CH= ПРИ B = -CH=, Z = -CH=, A = -CH= ПРИ B = -CH=, Z = -N=, и/или их фармакологически приемлемых солей в качестве активного ингредиента, обладающего активностью в отношении нитрергической и/или дофаминергической систем, в фармацевтических композициях в качестве нейропротектора, для улучшения когнитивной функции и нормализации психофизиологического состояния, а также для лечения широкого спектра нервно-психических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний, вызванных злоупотреблением веществами, и заболеваний, вызванных гиперактивной иммунной системой, у млекопитающих, включая человека.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/RU2004/000298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/502 A61K31/5025 A61P1/00 A61P5/02 A61P9/00
A61P9/12 A61P15/10 A61P25/16 A61P25/22 A61P25/24
A61P25/28 A61P25/30 A61P37/02 A61P37/08 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 203 587 A (PAVLOV ANATOLIY IVANOVICH ; ABIDOV MUSEA TAZHUDINOVICH (RU)) 8 May 2002 (2002-05-08) abstract claim 1	1
X	RU 2 169 139 C (TS SOVREMENNOJ MEDITSINY MEDIK) 20 June 2001 (2001-06-20) abstract	1
X	EP 0 617 024 A (LIMAD MARKETING EXP & IMP) 28 September 1994 (1994-09-28) abstract claims 1-3	1
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2005

Date of mailing of the international search report

-2 06. 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/RU2004/000298

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 612 733 A (LIMAD MARKETING EXP & IMP) 31 August 1994 (1994-08-31) abstract claims 1,3 -----	1
X	WO 02/09681 A (MEDINKOR ZMM AG ; ZHILOV VALERII KHAZHMURATOVICH (CH)) 7 February 2002 (2002-02-07) abstract page 1, last paragraph - page 3, paragraph 3 entry 'acute gastroenteritis' on page 18; table 1 -----	1
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 197533 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1975-54838W XP002312642 & JP 50 046697 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 25 April 1975 (1975-04-25) abstract -----	1
A	US 4 612 316 A (ANDERSSON BENGT R ET AL) 16 September 1986 (1986-09-16) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
A	US 4 727 079 A (BODOR NICHOLAS S) 23 February 1988 (1988-02-23) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
A	US 4 904 676 A (RAE DUNCAN R ET AL) 27 February 1990 (1990-02-27) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
A	US 4 547 507 A (CLEMENTS-JEWERY STEPHEN ET AL) 15 October 1985 (1985-10-15) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
A	US 4 600 714 A (GAITANOPOULOS DIMITRI ET AL) 15 July 1986 (1986-07-15) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
A	US 5 281 594 A (PIERCEY MONTFORD F ET AL) 25 January 1994 (1994-01-25) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/RU2004/000298

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 889 010 A (SANNER MARK A ET AL) 30 March 1999 (1999-03-30) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
A	US 5 883 094 A (SANNER MARK A ET AL) 16 March 1999 (1999-03-16) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13
A	US 6 521 623 B1 (MONFERINI EUGENIA ET AL) 18 February 2003 (2003-02-18) cited in the application abstract -----	1-3, 10-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU2004/000298

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-3 and 10-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 10-13 (all partially), 2, 3

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 3, and partially 1, 10-13

Use of compounds according to the general structural formula of claim 1, wherein A, Z = -CH= and B = -N=, i.e. the pyrido[2,3-d]-6H-pyridazine-5,8-diones of claims 2 and 3, in the treatment of diseases caused by disorders of a nitroergic system and/or dopaminergic system of an organism.

2. claims: 4, 5, and partially 1, 10-13

Use of compounds according to the general structural formula of claim 1, wherein A, B, Z = -CH=, i.e. the benzo[d]-3H-pyridazine-1,4-diones of claims 4 and 5, in the treatment of diseases caused by disorders of a nitroergic system and/or dopaminergic system of an organism.

3. claims: 6, 7, and partially 1, 10-13

Use of compounds according to the general structural formula of claim 1, wherein Z = -CH= and A, B = -N=, i.e. the pyrazino[2,3-d]-6H-pyridazine-5,8-diones of claims 6 and 7, in the treatment of diseases caused by disorders of a nitroergic system and/or dopaminergic system of an organism.

4. claims: 8, 9, and partially 1, 10-13

Use of compounds according to the general structural formula of claim 1, wherein A = -CH= and B, Z = -N=, i.e. the pyrimido[4,5-d]-6H-pyridazine-5,8-diones of claims 8 and 9, in the treatment of diseases caused by disorders of a nitroergic system and/or dopaminergic system of an organism.

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1203587	A	08-05-2002	RU	2155043 C1	27-08-2000
			RU	2163122 C1	20-02-2001
			AU	4291201 A	08-10-2001
			BG	106394 A	29-12-2002
			EA	4056 B1	25-12-2003
			EP	1203587 A1	08-05-2002
			US	2002198208 A1	26-12-2002
			CZ	20020235 A3	15-05-2002
			WO	0172305 A1	04-10-2001

RU 2169139	C	20-06-2001	RU	2169139 C1	20-06-2001

EP 0617024	A	28-09-1994	CH	683965 A5	30-06-1994
			AT	182586 T	15-08-1999
			DE	69419640 D1	02-09-1999
			EP	0617024 A1	28-09-1994
			JP	2693373 B2	24-12-1997
			JP	7179431 A	18-07-1995
			US	5543410 A	06-08-1996

EP 0612733	A	31-08-1994	CH	683966 A5	30-06-1994
			AT	170847 T	15-09-1998
			DE	69413090 D1	15-10-1998
			DE	69413090 T2	19-08-1999
			EP	0612733 A1	31-08-1994
			ES	2125361 T3	01-03-1999
			JP	2725994 B2	11-03-1998
			JP	7188022 A	25-07-1995
			US	5512573 A	30-04-1996

WO 0209681	A	07-02-2002	RU	2167659 C1	27-05-2001
			AU	7093401 A	13-02-2002
			EP	1315497 A2	04-06-2003
			WO	0209681 A2	07-02-2002
			US	2003195183 A1	16-10-2003

JP 50046697	A	25-04-1975	NONE		

US 4612316	A	16-09-1986	AT	46331 T	15-09-1989
			AU	572840 B2	19-05-1988
			AU	2866784 A	19-11-1984
			CA	1264749 A1	23-01-1990
			DD	216716 A5	19-12-1984
			DE	3479724 D1	19-10-1989
			DK	620784 A ,B,	21-12-1984
			EP	0127597 A1	05-12-1984
			EP	0172821 A1	05-03-1986
			ES	8505957 A1	16-10-1985
			ES	8609258 A1	16-12-1986
			ES	8801634 A1	16-04-1988
			ES	8802032 A1	01-06-1988
			ES	8900136 A1	01-04-1989
			FI	852091 A ,B,	24-05-1985
			GB	2138815 A ,B	31-10-1984
			GR	81994 A1	12-12-1984
			HU	38616 A2	30-06-1986
			IE	57883 B1	05-05-1993
			JP	5052309 B	05-08-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/RU2004/000298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4612316	A	JP 60501157 T	25-07-1985
		KR 9107239 B1	24-09-1991
		NO 845130 A ,B,	20-12-1984
		NZ 207881 A	31-08-1987
		PH 24764 A	01-10-1990
		PT 78512 A ,B	01-05-1984
		WO 8404303 A1	08-11-1984
		ZA 8402539 A	24-12-1984
US 4727079	A	23-02-1988	
		US 5187158 A	16-02-1993
		AT 126695 T	15-09-1995
		AU 567433 B2	19-11-1987
		AU 1703483 A	02-12-1983
		CA 1253856 A1	09-05-1989
		CA 1327566 C	08-03-1994
		DE 3382795 D1	28-09-1995
		DE 3382795 T2	15-02-1996
		EP 0110955 A1	20-06-1984
		EP 0218300 A2	15-04-1987
		EP 0221588 A2	13-05-1987
		EP 0224283 A2	03-06-1987
		EP 0222425 A2	20-05-1987
		EP 0262696 A2	06-04-1988
		EP 0256577 A2	24-02-1988
		ES 8502087 A1	16-03-1985
		IE 69557 B1	02-10-1996
		IT 1171851 B	10-06-1987
		US 4900837 A	13-02-1990
		WO 8303968 A1	24-11-1983
		US 4880816 A	14-11-1989
		US 5087618 A	11-02-1992
		US 5008257 A	16-04-1991
		US 4540564 A	10-09-1985
		US 5389623 A	14-02-1995
		US 5525727 A	11-06-1996
US 4904676	A	27-02-1990	
		AU 598537 B2	28-06-1990
		AU 7215287 A	05-11-1987
		CA 1294965 C	28-01-1992
		DE 3770515 D1	11-07-1991
		DK 219387 A	30-10-1987
		EP 0244018 A1	04-11-1987
		ES 2028857 T3	16-07-1992
		FI 871858 A ,B,	30-10-1987
		GR 3002268 T3	30-12-1992
		IE 59713 B1	23-03-1994
		JP 7033384 B	12-04-1995
		JP 62273976 A	28-11-1987
		PT 84790 A ,B	01-05-1987
		US RE34242 E	04-05-1993
		ZA 8702722 A	27-01-1988
US 4547507	A	15-10-1985	
		AT 29030 T	15-09-1987
		AU 559672 B2	19-03-1987
		AU 1678183 A	19-01-1984
		CA 1202974 A1	08-04-1986
		DE 3373097 D1	24-09-1987
		DK 322383 A	15-01-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/RU2004/000298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4547507	A	EP 0099303 A2	25-01-1984
		ES 8504811 A1	16-07-1985
		ES 8602008 A1	01-03-1986
		FI 832560 A ,B,	15-01-1984
		GB 2123419 A ,B	01-02-1984
		GR 79605 A1	31-10-1984
		HU 188475 B	28-04-1986
		IE 55315 B1	01-08-1990
		IL 69132 A	28-02-1986
		JP 59046286 A	15-03-1984
		KR 9006755 B1	20-09-1990
		NZ 204893 A	11-07-1986
		PT 77021 A ,B	01-08-1983
		ZA 8304868 A	29-08-1984
US 4600714	A	15-07-1986	
		AT 29717 T	15-10-1987
		AU 582575 B2	06-04-1989
		AU 4147685 A	31-10-1985
		CA 1248098 A1	03-01-1989
		DE 3560633 D1	22-10-1987
		DK 184685 A	27-10-1985
		EP 0160513 A1	06-11-1985
		ES 8604883 A1	01-08-1986
		JP 60233059 A	19-11-1985
		PT 80351 A ,B	01-05-1985
		ZA 8502983 A	29-10-1986
US 5281594	A	25-01-1994	
		JP 5507933 T	11-11-1993
		AU 8212491 A	23-01-1992
		EP 0536279 A1	14-04-1993
		WO 9200282 A1	09-01-1992
US 5889010	A	30-03-1999	
		AT 242220 T	15-06-2003
		AU 703431 B2	25-03-1999
		AU 2351095 A	04-03-1996
		CA 2196769 A1	15-02-1996
		DE 69530988 D1	10-07-2003
		DE 69530988 T2	04-12-2003
		DK 775118 T3	29-09-2003
		EP 0775118 A1	28-05-1997
		FI 970469 A	04-04-1997
		JP 3004727 B2	31-01-2000
		JP 9510706 T	28-10-1997
		NO 970498 A	04-02-1997
		NZ 284851 A	28-07-1998
US 5883094	A	16-03-1999	
		AT 206708 T	15-10-2001
		CA 2192975 A1	21-12-1995
		DE 69523155 D1	15-11-2001
		DE 69523155 T2	07-02-2002
		DK 765320 T3	26-11-2001
		EP 0765320 A1	02-04-1997
		FI 965021 A	13-12-1996
		JP 9506637 T	30-06-1997
US 6521623	B1	06-02-2003	
		US 2003027823 A1	06-02-2003
		AU 2352802 A	02-04-2002
		CA 2417081 A1	28-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/RU2004/000298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6521623	B1	WO 0224661 A2	28-03-2002
		EP 1322622 A2	02-07-2003
		JP 2004509872 T	02-04-2004
		MX PA03002370 A	15-10-2003

Международная заявка №
PCT/RU2004/000298

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: А61К31/502 А61К31/5025 А61Р1/00 А61Р5/02 А61Р9/00 А61Р9/12 А61Р15/10 А61Р25/16 А61Р25/22 А61Р24/24 А61Р25/28 А61Р25/30 А61Р37/02 А61Р37/08 А61Р43/00
Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:
IPC 7 A61K


Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	EP 1 203 587 A (ПАВЛОВ АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ; АБИДОВ МУЗЕА ТАЖУДИНОВИЧ (RU)) 8 мая 2002 (2002-05-08) реферат п. 1 формулы изобретения	1
X	RU 2 169 139 C (TS СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ МЕДИК) 20 июня 2001 (2001-06-20) реферат	1
X	EP 0 617 0245 A (LIMAD MARKETING EXP & IMP) 28 Сентября 1994 (1994-09-28) реферат п.п. 1-3 формулы изобретения	1
	----- -/-	

☒ последующие документы указаны в продолжении графы С.

 данные о патентах-аналогах указаны в приложении.

* Особые категории ссылочных документов:

А документ, определяющий общий уровень техники

Е более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.

Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

У документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

“&” документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска:
7 Января 2005

Дата отправки настоящего отчёта о международном поиске:
02.06.2005

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Европейское Патентное Ведомство

Уполномоченное лицо:

Телефон № Langer, O

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU2004/000298

С. (Продолжение), ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	EP 0 612 733 A (LIMAD MARKETING EXP & IMP) 31 Августа 1994 (1994-08-31) реферат п.п. 1-3 формулы изобретения -----	1
X	WO 02/9681 A (MEDINKOR ZMM AG; ЖИЛОВ ВАЛЕРИЙ КАЖМУРАТОВИЧ (CH)) 7 Февраля 2002 (2002-02-07) реферат страница 1, последний абзац – страница 3, абзац 3 запись “acute gastroenteritis” на стр. 18; таблица 1 -----	1
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 197533 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1975-54838W XP002312642 & JP 50 046697 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 25 Апреля 1975 (1975-04-25) реферат -----	1
A	US 4 612 316 A (ANDERSSON BENGT R ET AL) 16 Сентября 1986 (1986-09-16) так , как вызвано в заявке реферат -----	1-3 10-13
A	US 4 727 079 A (BODOR NICHOLAS S) 23 Февраля 1988 (1988-02-23) так , как вызвано в заявке реферат -----	1-3 10-13
A	US 4 904 676 A (RAE DUNCAN R ET AL) 27 Февраля 1990 (1990-02-27) так , как вызвано в заявке реферат -----	1-3 10-13
A	US 4 547 507 A (CLEMENTS-JEWERY STEPHEN ET AL) 15 Октября 1985 (1985-10-15) так , как вызвано в заявке реферат -----	1-3 10-13
A	US 4 600 714 A (GAITANOPOULOS DIMITRI ET AL) 15 Июля 1986 (1986-10-15) так , как вызвано в заявке реферат /..	1-3 10-13

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
РСТ/RU2004/000298

С. (Продолжение), ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	<p>US 5 281 594 A (PIERCEY MONTFORD F ET AL) 25 Января 1994 (1994-01-25) так , как вызвано в заявке реферат</p> <p>-----</p>	<p>1-3 10-13</p>
A	<p>US 5 889 010 (SANNER MARK A ET AL) 30 Марта 1999 (1999-03-30) так , как вызвано в заявке реферат</p> <p>-----</p>	<p>1-3 10-13</p>
A	<p>US 5 883 094 A (SANNER MARK A ET AL) 16 Марта 1999 (1999-03-16) так , как вызвано в заявке реферат</p> <p>-----</p>	<p>1-3 10-13</p>
A	<p>US 6 623 B1 (MONFERINI EUGENIA ET AL) 18 Февраля 2003 (2003-02-18) так , как вызвано в заявке реферат</p> <p>-----</p>	<p>1-3 10-13</p>

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU2004/000298

Графа II. ЗАМЕЧАНИЯ ДЛЯ СЛУЧАЯ, КОГДА НЕКОТОРЫЕ ПУНКТЫ ФОРМУЛЫ НЕ ПОДЛЕЖАТ ПОИСКУ (продолжение пункта 2 первого листа)

Настоящий отчет о международном поиске не охватывает некоторые пункты формулы в соответствии со статьей 17 (2) (а) по следующим причинам:

1. ☒ пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым настоящий Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:

Не смотря на то, что пункты 1-3 и 10-13 направлены на способ лечения тела человека/животного, поиск был осуществлен и основывался на предполагаемых действиях соединений.
2. ☐ пункты №:
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный поиск, а именно:
3. ☐ пункты №:
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями правила 6.4 (а).

Графа III. ЗАМЕЧАНИЯ ДЛЯ СЛУЧАЯ НЕСОБЛЮЖДЕНИЯ ЕДИНСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение пункта 3 первого листа)

Пункты 1 и 2 не имеют одинаковых или соответствующих особых технических признаков.

Смотри дополнительную страницу

1. ☐ Т.к. все необходимые дополнительные пошлины (тарифы) были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. ☐ Т.к. все пункты формулы, по которым можно провести поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдывающих дополнительную пошлину, Международный поисковый орган не требовал оплаты никакой дополнительной пошлины.
3. ☐ Т.к. только некоторые из требуемых дополнительных пошлин (тарифов) были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы изобретения, за которые была произведена оплата, конкретно за пункты №:
4. ☒ Необходимые дополнительные пошлины (тарифы) своевременно не были уплачены заявителем. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается группой изобретений, упомянутой первой в формуле изобретения; **1. 10-13 (все частично), 2. 3**

Замечания по возражению

- ☐ Уплата дополнительных пошлин (тарифов) за поиск сопровождалась возражением заявителя
- ☐ Уплата дополнительных пошлин (тарифов) за поиск не сопровождалась возражением заявителя

Настоящий Поисковый Орган обнаружил множество (группы) изобретений в данной международной заявке :

1. пункты : 2, 3, и частично 1, 10-13

Применение соединений, соответствующих общей структурной формуле пункта 1., в которой $A, Z = -CH$ и $B = -N=$, т.е. пиридол [2, 3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона пунктов 2 и 3 при лечении болезней, вызванных нарушениями нитрергической и/или допаминергической систем организма.

2. пункты : 4, 5, и частично 1, 10-13

Применение соединений, соответствующих общей структурной формуле пункта 1., в которой $A, B, Z = -CH$ и $B = -N=$, т.е. бензо [d]-3H-пиридазин-1,4-диона пунктов 4 и 5 при лечении болезней, вызванных нарушениями нитрергической и/или допаминергической систем организма.

3. пункты : 6, 7, и частично 1, 10-13

Применение соединений, соответствующих общей структурной формуле пункта 1., в которой $Z = -CH$ и $A, B = -N=$, т.е. пиразино [2, 3-d]-6H-пиридазин-5,8-диона пунктов 6 и 7 при лечении болезней, вызванных нарушениями нитрергической и/или допаминергической систем организма.

4. пункты : 8, 9, и частично 1, 10-13

Применение соединений, соответствующих общей структурной формуле пункта 1., в которой $A = -CH$ и $B, Z = -N=$, т.е. пиримидо [4,5-d]-6H-пиридазин-5,8-диона пунктов 8 и 9 при лечении болезней, вызванных нарушениями нитрергической и/или допаминергической систем организма.

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ
Информация о патентах-аналогах

Международная заявка №
PCT/RU2004/000298

Патентный документ, процитированный в отчёте поиске		Дата публикации		Патент(ы)- аналог(и)	Дата публикации
EP 1203587	A	08-05-2002	RU	2155043 C1	27-08-2000
			RU	2163122 C1	20-02-2001
			AU	4291201 A	08-10-2001
			BG	106394 A	29-12-2002
			EA	4056 B1	25-12-2003
			EP	1203587 A1	08-05-2002
			US	2002198208 A1	26-12-2002
			CZ	20020235 A3	15-05-2002
			WO	0172305 A1	04-10-2001
RU 2169139	C	20-06-2001	RU	2169139 C1	20-06-2001
EP 0617024	A	28-09-1994	CH	683965 A5	30-06-1994
			AT	182586 T	15-08-1999
			DE	69419640 D1	02-09-1999
			EP	0617024 A1	28-09-1994
			JP	2693373 B2	24-12-1997
			JP	7179431 A	18-07-1995
			US	5543410 A	06-08-1996
EP 0612733	A	31-08-1994	CH	683966 A5	30-06-1994
			AT	170847 T	15-09-1998
			DE	69413090 D1	15-10-1998
			DE	69413090 T2	19-08-1999
			EP	0612733 A1	31-08-1994
			ES	2125361 T3	01-03-1999
			JP	2725994 B2	11-03-1998
			JP	7188022 A	25-07-1995
			US	5512573 A	30-04-1996
WO 0209681	A	07-02-2002	RU	2167659 C1	27-05-2001
			AU	7093401 A	13-02-2002
			EP	1315497 A2	04-06-2003
			WO	0209681 A2	07-02-2002
			US	2003195183 A1	16-10-2003
JP 50046697	A	25-04-1975	NONE		
US 4612316	A	16-09-1986	AT	46331 T	15-09-1989
			AU	572840 B2	19-05-1988
			AU	2866784 A	19-11-1984
			CA	1264749 A1	23-01-1990
			DD	216716 A5	19-12-1984
			DE	3479724 D1	19-10-1989
			DK	620784 A ,B,	21-12-1984
			EP	0127597 A1	05-12-1984
			EP	0172821 A1	05-03-1986
			ES	8505957 A1	16-10-1985
			ES	8609258 A1	16-12-1986
			ES	8801634 A1	16-04-1988
			ES	8802032 A1	01-06-1988
			ES	8900136 A1	01-04-1989
			FI	852091 A ,B,	24-05-1985
			GB	2138815 A ,B	31-10-1984
			GR	81994 A1	12-12-1984
			HU	38616 A2	30-06-1986
			IE	57883 B1	05-05-1993
			JP	5052309 B	05-08-1993

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Информация о патентах-аналогах

Международная заявка №

PCT/RU2004/000298

Патентный документ, процитированный в отчёте поиске		Дата публикации	Патент(ы)- аналог(и)	Дата публикации
US 4612316	A		JP 60501157 T KR 9107239 B1 NO 845130 A ,B, NZ 207881 A PH 24764 A PT 78512 A ,B WO 8404303 A1 ZA 8402539 A	25-07-1985 24-09-1991 20-12-1984 31-08-1987 01-10-1990 01-05-1984 08-11-1984 24-12-1984

US 4727079	A	23-02-1988	US 5187158 A AT 126695 T AU 567433 B2 AU 1703483 A CA 1253856 A1 CA 1327566 C DE 3382795 D1 DE 3382795 T2 EP 0110955 A1 EP 0218300 A2 EP 0221588 A2 EP 0224283 A2 EP 0222425 A2 EP 0262696 A2 EP 0256577 A2 ES 8502087 A1 IE 69557 B1 IT 1171851 B US 4900837 A WO 8303968 A1 US 4880816 A US 5087618 A US 5008257 A US 4540564 A US 5389623 A US 5525727 A	16-02-1993 15-09-1995 19-11-1987 02-12-1983 09-05-1989 08-03-1994 28-09-1995 15-02-1996 20-06-1984 15-04-1987 13-05-1987 03-06-1987 20-05-1987 06-04-1988 24-02-1988 16-03-1985 02-10-1996 10-06-1987 13-02-1990 24-11-1983 14-11-1989 11-02-1992 16-04-1991 10-09-1985 14-02-1995 11-06-1996

US 4904676	A	27-02-1990	AU 598537 B2 AU 7215287 A CA 1294965 C DE 3770515 D1 DK 219387 A EP 0244018 A1 ES 2028857 T3 FI 871858 A ,B, GR 3002268 T3 IE 59713 B1 JP 7033384 B JP 62273976 A PT 84790 A ,B US RE34242 E ZA 8702722 A	28-06-1990 05-11-1987 28-01-1992 11-07-1991 30-10-1987 04-11-1987 16-07-1992 30-10-1987 30-12-1992 23-03-1994 12-04-1995 28-11-1987 01-05-1987 04-05-1993 27-01-1988

US 4547507	A	15-10-1985	AT 29030 T AU 559672 B2 AU 1678183 A CA 1202974 A1 DE 3373097 D1 DK 322383 A	15-09-1987 19-03-1987 19-01-1984 08-04-1986 24-09-1987 15-01-1984

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Информация о патентах-аналогах

Международная заявка №

PCT/RU2004/000298

Патентный документ, протитированный в отчёте поиске		Дата публикации	Патент(ы)- аналог(и)	Дата публикации
US 4547507	A		EP 0099303 A2	25-01-1984
			ES 8504811 A1	16-07-1985
			ES 8602008 A1	01-03-1986
			FI 832560 A ,B,	15-01-1984
			GB 2123419 A ,B	01-02-1984
			GR 79605 A1	31-10-1984
			HU 188475 B	28-04-1986
			IE 55315 B1	01-08-1990
			IL 69132 A	28-02-1986
			JP 59046286 A	15-03-1984
			KR 9006755 B1	20-09-1990
			NZ 204893 A	11-07-1986
			PT 77021 A ,B	01-08-1983
			ZA 8304868 A	29-08-1984
US 4600714	A	15-07-1986	AT 29717 T	15-10-1987
			AU 582575 B2	06-04-1989
			AU 4147685 A	31-10-1985
			CA 1248098 A1	03-01-1989
			DE 3560633 D1	22-10-1987
			DK 184685 A	27-10-1985
			EP 0160513 A1	06-11-1985
			ES 8604883 A1	01-08-1986
			JP 60233059 A	19-11-1985
			PT 80351 A ,B	01-05-1985
US 5281594	A	25-01-1994	ZA 8502983 A	29-10-1986
			JP 5507933 T	11-11-1993
			AU 8212491 A	23-01-1992
			EP 0536279 A1	14-04-1993
			WO 9200282 A1	09-01-1992
US 5889010	A	30-03-1999	AT 242220 T	15-06-2003
			AU 703431 B2	25-03-1999
			AU 2351095 A	04-03-1996
			CA 2196769 A1	15-02-1996
			DE 69530988 D1	10-07-2003
			DE 69530988 T2	04-12-2003
			DK 775118 T3	29-09-2003
			EP 0775118 A1	28-05-1997
			FI 970469 A	04-04-1997
			JP 3004727 B2	31-01-2000
			JP 9510706 T	28-10-1997
			NO 970498 A	04-02-1997
			NZ 284851 A	28-07-1998
US 5883094	A	16-03-1999	AT 206708 T	15-10-2001
			CA 2192975 A1	21-12-1995
			DE 69523155 D1	15-11-2001
			DE 69523155 T2	07-02-2002
			DK 765320 T3	26-11-2001
			EP 0765320 A1	02-04-1997
			FI 965021 A	13-12-1996
			JP 9506637 T	30-06-1997
US 6521623	B1	06-02-2003	US 2003027823 A1	06-02-2003
			AU 2352802 A	02-04-2002
			CA 2417081 A1	28-03-2002

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Информация о патентах-аналогах

Международная заявка №

PCT/RU2004/000298

Патентный документ, процитированный в отчёте поиске	Дата публикации	Патент(ы)- аналог(и)	Дата публикации
US 6521623	B1	WO 0224661 A2	28-03-2002
		EP 1322622 A2	02-07-2003
		JP 2004509872 T	02-04-2004
		MX PA03002370 A	15-10-2003

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.